

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Umeclidinium / Vilanterol (Anoro®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

COPD

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis	32
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	37
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	38
4.2 Methodik	54
4.2.1 Fragestellung	54
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	59
4.2.3 Informationsbeschaffung	63
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	65
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	69
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	69
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	70
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	98
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	107
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	114
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	114
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	119
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	121
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	126
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	135
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	137
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	138
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT	139
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: TDI – RCT	145
4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – RCT	153
4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Studientage ohne Notfallbehandlung – RCT.....	160

4.3.1.3.1.5	Endpunkt: COPD Exazerbation – RCT	166
4.3.1.3.1.6	Endpunkt: FEV ₁ (Talspiegel)– RCT	172
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV ₁ – RCT	181
4.3.1.3.1.8	Endpunkt: FEV ₁ Responder- RCT	191
4.3.1.3.1.9	Endpunkt: SGRQ – RCT	196
4.3.1.3.1.10	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT	207
4.3.1.3.1.11	Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT	213
4.3.1.3.1.12	Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen- RCT	219
4.3.1.3.1.13	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation – RCT	224
4.3.1.3.1.14	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	229
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	244
4.3.1.3.2.1	Endpunkt: TDI– RCT	245
4.3.1.3.2.2	Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – RCT	286
4.3.1.3.2.3	Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation – RCT	316
4.3.1.3.2.4	Endpunkt:FEV ₁ (Talspiegel) – RCT	345
4.3.1.3.2.5	Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV ₁ – RCT	373
4.3.1.3.2.6	Endpunkt: FEV ₁ Responder – RCT	401
4.3.1.3.2.7	Endpunkt: SGRQ – RCT	436
4.3.1.3.2.8	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT	482
4.3.1.3.2.9	Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT	501
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	521
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	528
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	528
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	528
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	528
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	534
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	537
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche.....	540
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	543
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	543
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	555
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	556
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	557
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	614
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	614
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	614
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	614
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	615
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	615
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	616

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	617
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	617
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	617
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	617
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	617
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	618
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	618
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	620
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	620
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	620
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	624
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	625
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	625
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	626
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	626
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	626
4.5.4.1	Kriterien für den Einschluss von Studien für die FEV ₁ -Validierung	630
4.5.4.2	Statistische Methoden	632
4.5.4.3	Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für die FEV ₁ - Validierung	633
4.5.4.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	633
4.5.4.3.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	634
4.5.4.3.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	635
4.5.4.3.4	Resultierender Studienpool: RCTs für die FEV ₁ -Validierung	636
4.5.4.4	Charakteristika der in die FEV ₁ -Validierung eingeschlossenen Studien.....	642
4.5.4.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen – auf Studienebene	642
4.5.4.4.2	Verzerrungspotential - auf Studienebene	695
4.5.4.4.3	Endpunkt-Definitionen inklusive Verzerrungspotenzial – auf Studienebene	705
4.5.4.4.4	Studiencharakteristika – über alle Studien hinweg	732
4.5.4.4.5	Patientencharakteristika - über alle Behandlungsgruppen hinweg	733
4.5.4.5	Ergebnisse der FEV ₁ -Validierung	734
4.5.4.5.1	Univariate deskriptive Darstellung der Endpunkte - über alle Behandlungsgruppen hinweg	734
4.5.4.5.2	Zusammenhang zwischen Lungenvolumenparametern und SGRQ bzw. TDI	736
4.5.4.5.3	Zusammenhang zwischen Lungenvolumenparametern und COPD Exazerbationen	751
4.5.4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse zur FEV ₁ -Validierung	760
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	764
4.7	Referenzliste.....	770
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		798
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		813

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	821
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	846
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	1766
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	2175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 4-2: UMEC//VI 65,5/25 vs. Tiotropium_ Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	50
Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	59
Tabelle 4-5: Kriterien für die Selektion von Studien für den systematischen Literaturreview zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien bei COPD- Patienten für den indirekten Vergleich zwischen einer Behandlung mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und einer Behandlung mit QVA149 (Einschlusskriterien)	62
Tabelle 4-6: Kriterien für die Selektion von Studien für den systematischen Literaturreview zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien bei COPD- Patienten für den indirekten Vergleich zwischen einer Behandlung mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und einer Behandlung mit QVA149 (Ausschlusskriterien)	63
Tabelle 4-7: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	72
Tabelle 4-8: Übersicht: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	79
Tabelle 4-9: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte	80
Tabelle 4-10: Übersicht über die a priori geplanten und für die Studienberichte ausgewerteten Interaktionstests.....	105
Tabelle 4-11: Übersicht über die explorativen post-hoc Interaktionstests für Subgruppenanalysen.....	106
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität.....	140
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-24: Operationalisierung von TDI - TDI und TDI Responder	145
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI - TDI und TDI Responder - in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-26: Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-27: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)....	154
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Studientage ohne Notfallbehandlung	160
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studientage ohne Notfallbehandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-34: Operationalisierung von COPD Exazerbation	166
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-36: Ergebnisse für COPD Exazerbation mit dem zu bewertenden Arzneimittel... ..	168
Tabelle 4-37: Operationalisierung von FEV ₁ (Talspiegel)	172
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV ₁ (Talspiegel) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-39: Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gewichteter mittlerer FEV ₁	182
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichteter mittlerer FEV ₁ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-43: Operationalisierung von FEV ₁ Responder.....	191
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV ₁ Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-45: Ergebnisse für FEV ₁ Responder am Tag 169 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192

Tabelle 4-46: Operationalisierung von SGRQ - SGRQ und SGRQ Responder	196
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ - SGRQ und SGRQ Responder - in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-48: Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-49: Ergebnisse für SGRQ Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	207
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-53: Operationalisierung von schweren unerwünschten Ereignissen	213
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	219
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen wegen Studienmedikation	224
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	229
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Alter	245
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Geschlecht	249
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Region	252
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter	256
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht	260
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region	265

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien	270
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach ICS-Gebrauch	274
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	278
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter.....	286
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Geschlecht	290
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Region	295
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien	300
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach ICS-Gebrauch.....	304
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	309
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage (%) ohne Notfallmedikation – nach Alter.....	316
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht.....	320
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation – nach Region.....	325
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien.....	329
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach ICS-Gebrauch	333
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch.....	338
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Alter... 345	
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Geschlecht	350
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Region 355	
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Raucherstatus	359
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach ICS-Gebrauch	364
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol.....	369

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Alter	374
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Geschlecht.....	378
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Region.....	383
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Raucherstatus	388
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach ICS-Gebrauch	392
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol	397
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Alter	402
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Geschlecht ..	407
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Region.....	412
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD Kriterien	417
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach ICS-Gebrauch	422
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	427
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Alter	436
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Geschlecht.....	440
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Region	444
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter	448
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht	453
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Region	459
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien	464
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch	469
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	474
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter.....	482
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	487
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region	492

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	496
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter	501
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht.....	506
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Region.....	511
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien.....	516
Tabelle 4-121: Ergebnisse der a priori geplanten und für die Studienberichte ausgewerteten Interaktionstests für Subgruppenanalysen.....	525
Tabelle 4-122: Ergebnisse der explorativen post-hoc Interaktionstests für Subgruppenanalysen.....	526
Tabelle 4-123: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche	529
Tabelle 4-124: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche	533
Tabelle 4-125: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche	537
Tabelle 4-126: Studienpool indirekter Vergleich– Studien für indirekte Vergleiche	540
Tabelle 4-127: Charakterisierung der eingeschlossenen – Studien für indirekte Vergleiche	544
Tabelle 4-128: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich – Studien für indirekte Vergleiche	548
Tabelle 4-129: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich (1) – Studien für indirekte Vergleiche.....	550
Tabelle 4-130: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich (2) – Studien für indirekte Vergleiche.....	552
Tabelle 4-131: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche.	555
Tabelle 4-132: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT – Studien für indirekte Vergleiche	557
Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	557
Tabelle 4-134: Operationalisierung von SGRQ (nach 24 Wochen)	559
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ (nach 24 Wochen) in RCTs für indirekte Vergleiche	560
Tabelle 4-136: Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche	561
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, SGRQ (nach 24 Wochen).....	568

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, SGRQ (nach 24 Wochen)	569
Tabelle 4-139: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, SGRQ (nach 24 Wochen)	570
Tabelle 4-140: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, SGRQ- (nach 24 Wochen), Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie	572
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	573
Tabelle 4-142: Operationalisierung des TDI	574
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI Wochen in RCT für indirekte Vergleiche	576
Tabelle 4-144: Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche	576
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, TDI nach 24 Wochen	581
Tabelle 4-146: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, TDI nach 24 Wochen	583
Tabelle 4-147: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	584
Tabelle 4-148: Operationalisierung der Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen	585
Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen in RCTs für indirekte Vergleiche	586
Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT für indirekte Vergleiche	588
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen	593
Tabelle 4-152: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen	594
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	596
Tabelle 4-154: Operationalisierung des FEV ₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen	597
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den FEV ₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche	599
Tabelle 4-156: Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche	600
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, FEV ₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen	608
Tabelle 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, FEV ₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen	609
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Placebo, FEV ₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen	610

Tabelle 4-160: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, FEV ₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen.....	611
Tabelle 4-161: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, FEV ₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen, Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie.	613
Tabelle 4-162: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	615
Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	615
Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	616
Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	618
Tabelle 4-166: Zusammenfassung der Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich zwischen Anoro [®] und Ultibro [®]	619
Tabelle 4-167: UMEC//VI 65,5/25 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	621
Tabelle 4-168: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	625
Tabelle 4-169: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Validierung von FEV ₁ -Surrogatpunkten	630
Tabelle 4-170: Ein Studienpool - RCTs zu Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ (sortiert nach Publikationsdatum)	637
Tabelle 4-171: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	642
Tabelle 4-172: Charakterisierung der Interventionen - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ -L (sortiert nach Publikationsdatum).....	655
Tabelle 4-173: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ (sortiert nach Publikationsdatum)	659
Tabelle 4-174: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ (sortiert nach Publikationsdatum) – Fortsetzung.....	671
Tabelle 4-175: Matrix der Verfügbarkeit der relevanten Outcomes (für mindestens eine Behandlungsgruppe und einen Zeitpunkt entweder nach 6 und/oder 12 Monaten) in den ausgewählten RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	676
Tabelle 4-176: Beschreibung der relevanten Outcomes – pro Behandlungsgruppe, nach 6 Monaten.....	679
Tabelle 4-177: Beschreibung der relevanten Outcomes – pro Behandlungsgruppe, nach 12 Monaten.....	689
Tabelle 4-178: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	695
Tabelle 4-179: Begründung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum) ..	698

Tabelle 4-180: Definitionen für „FEV ₁ (Talspiegel)“ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	705
Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV ₁ (Talspiegel) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	708
Tabelle 4-182: Definitionen für „Gewichteter mittlerer FEV ₁ “ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	711
Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gewichtete mittlere FEV ₁ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum) ..	712
Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	713
Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	715
Tabelle 4-186: Definitionen für COPD Exazerbationen in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	718
Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotenzials Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	725
Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	726
Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	727
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	728
Tabelle 4-191: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)	729
Tabelle 4-192: Definitionen für „Inspiratorische Kapazität“ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ - (sortiert nach Publikationsdatum).....	731
Tabelle 4-193: Zusammenfassung der Studien-Charakteristika – über alle Studien hinweg	732
Tabelle 4-194: Zusammenfassung wichtiger Ausgangsmerkmale über alle Behandlungsgruppen hinweg (gewichtet)	733
Tabelle 4-195: Verteilung der Behandlungsgruppen und Patienten auf die Behandlungskategorien	734
Tabelle 4-196: Darstellung der interessierenden Endpunkte pro Behandlungsgruppe über alle Studien hinweg (gewichtet) bei der letzten Bestimmung, nach 6-monatigem und 12-monatigem Follow-up	735
Tabelle 4-197: Anzahl der Behandlungsgruppen, für die bei der letzten Bestimmung sowie nach 6- und 12-monatigem Follow-up Ergebnisse für eine Kombination aus patientenrelevanten Endpunkten und Lungenvolumenparametern vorlagen	736

Tabelle 4-198: Zeiträume zwischen der Ausgangsbestimmung und der letzten Bestimmung für Behandlungsgruppen, für die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Lungenvolumenparametern vorlagen	737
Tabelle 4-199: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV ₁ und patientenrelevanten Endpunkten, berechnet aus gewichteten Mittelwerten	738
Tabelle 4-200: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV ₁ und patientenrelevanten Endpunkten, berechnet aus ungewichteten Mittelwerten	739
Tabelle 4-201: Zusammenfassung der X-zu-Y- und Y-zu-X-Entsprechung für etablierte MCIDs (-4 für SGRQ, 1 für TDI und 100ml für FEV ₁) in den einfachen linearen Regressionsmodellen von patientenrelevanten Endpunkten (y) auf FEV ₁ (x) (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten).....	748
Tabelle 4-202: Zusammenfassung der X-zu-Y- und Y-zu-X-Entsprechung für etablierte MCIDs (-4 für SGRQ, 1 für TDI und 100 für FEV ₁) in den verschiedenen ungewichteten linearen Regressionsmodellen von patientenrelevanten Endpunkten auf FEV ₁ (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten).....	749
Tabelle 4-203: Prozentsatz der Behandlungsgruppen, die nach dem Grad des Ansprechens bezüglich des FEV ₁ (Talspiegel) als SGRQ-Responder klassifiziert wurden.....	750
Tabelle 4-204: Prozentsatz der SGRQ-Responder für verschiedene Grade des Ansprechens hinsichtlich des FEV ₁ (Talspiegel) bei der letzten Bestimmung.....	750
Tabelle 4-205: Anzahl der Behandlungsgruppen mit verfügbaren Werten für eine Kombination von Lungenvolumenparametern und Exazerbationsinzidenzen oder -raten bei der letzten gemeinsamen Bestimmung.....	751
Tabelle 4-206: Zeitraum von der ersten bis zur letzten Bestimmung für Behandlungsgruppen, die in die Analyse der jeweiligen Endpunktkombination eingeschlossen wurden.....	752
Tabelle 4-207: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV ₁ und Exazerbationsendpunkten, berechnet aus gewichteten Mittelwerten.....	753
Tabelle 4-208: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV ₁ und Exazerbationsendpunkten, berechnet aus ungewichteten Mittelwerten.....	754
Tabelle 4-209: Werte für die Exazerbationsinzidenz und -raten, die der etablierten MCID des FEV ₁ von 100 ml bzw. einer Änderung des FEV ₁ um 0 ml entsprechen, in den einfachen gewichteten Regressionsmodellen der Exazerbationsendpunkte auf FEV ₁ (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten).....	759
Tabelle 4-210: Werte für Exazerbationsinzidenzen und -raten, die der etablierten MCID des FEV ₁ von 100 ml bzw. einer Änderung des FEV ₁ (Talspiegel) um 0 ml entsprechen, in den verschiedenen ungewichteten linearen Regressionsmodellen der Exazerbationsendpunkte auf FEV ₁ (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten).....	760
Tabelle 4-211: Liste der eingeschlossenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	764
Tabelle 4-212: Liste der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich mit QVA. 766	
Tabelle 4-213: Liste der eingeschlossenen Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁ (sortiert nach Publikationsdatum).....	768

Tabelle 4-214 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche	822
Tabelle 4-215 (Anhang): Liste der im Studienregister der FDA (http://ClinicalTrials.gov) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für (Umeclidinium OR GSK573719) UND (Vilanterol ODER GW642444)	847
Tabelle 4-216 (Anhang): Liste der im Studienregister der FDA (http://ClinicalTrials.gov) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Anoro® ODER Laventair® ODER Umeclidinium/Vilanterol	852
Tabelle 4-217 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für GSK573719 UND GW642444.....	854
Tabelle 4-218 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Umeclidinium UND Vilanterol	856
Tabelle 4-219 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Anoro® ODER Laventair® ODER Umeclidinium/Vilanterol	857
Tabelle 4-220 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Vilanterol UND GSK573719	858
Tabelle 4-221 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Umeclidinium UND GW642444	860
Tabelle 4-222 (Anhang): Liste der im Studienregister Pharmnet Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für GSK573719 UND GW642444	860
Tabelle 4-223 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trial Register identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für (Umeclidinium ODER GSK573719) AND (Vilanterol ODER GW642444).....	861
Tabelle 4-224 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trial Register identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Anoro ORDER Laventair ODER UMEC/VI.....	864
Tabelle 4-225 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) für den indirekten Vergleich.....	866
Tabelle 4-226 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) für weitere Untersuchungen.....	1327
Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> 1767	
Tabelle 4-228 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie: DB2113360	1769
Tabelle 4-229 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DB2113374.....	1782
Tabelle 4-230 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZEP117115	1795
Tabelle 4-231 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2013 (DB2113373).....	1805
Tabelle 4-232 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN	1812
Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2013 SHINE	1818

Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wedzicha 2013 SPARK	1826
Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Celli 2014	1838
Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abrahams 2013.....	1845
Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Decramer 2013 INVIGORATE	1852
Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dransfield 2013 (Study 1).....	1859
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dransfield 2013 (Study 2).....	1868
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D'Urzo 2013	1877
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gelb 2013	1884
Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kerwin 2013	1890
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Martinez 2013.....	1898
Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Doherty 2012	1906
Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2012.....	1914
Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jones 2012 ATTAIN ..	1920
Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kerwin 2012 GLOW 2	1926
Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sharafkhaneh 2012	1934
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tashkin 2012	1940
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	1951
Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2011	1959
Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D'Urzo 2011 GLOW 1	1965
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	1972
Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	1978
Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2010a (NCT00168831)	1984
Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2010a (NCT00168844)	1991
Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2010b.....	1998
Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calverley 2010.....	2004
Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dahl 2010 INVOLVE. 2010	
Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2010 INHANCE	2016
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2010.....	2023

Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Anzueto 2009.....	2030
Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rennard 2009.....	2036
Tabelle 4-264 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2008	2043
Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferguson 2008	2048
Tabelle 4-266 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tashkin 2008	2054
Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tashkin 2008 UPLIFT	2061
Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tonnel 2008 TIPHON	2069
Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Aaron 2007	2075
Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chan 2007 SAFE.....	2081
Tabelle 4-271 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Stockley 2006.....	2088
Tabelle 4-272 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SCO100470	2095
Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SLMF 4010.....	2102
Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wouters 2005 COSMIC.....	2108
Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brusasco 2003	2114
Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calverley 2003 TRISTAN	2121
Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dal Negro 2003	2128
Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2003.....	2133
Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Casaburi 2002.....	2139
Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2002.....	2146
Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2002	2152
Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mahler 2002.....	2157
Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossi 2002	2163
Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vincken 2002.....	2170
Tabelle 4-285 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DB2113360	2177
Tabelle 4-286 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DB2113374	2194
Tabelle 4-287 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZEP117115	2211
Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Donohue 2013.....	2227
Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN.....	2235
Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2013 SHINE	2241

Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wedzicha 2013 SPARK	2253
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Celli 2014	2260
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Abrahams 2013.....	2265
Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Decramer 2013 INVIGORATE.....	2272
Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dransfield 2013 (Study 1)	2280
Tabelle 4-296 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dransfield 2013 (Study 2)	2287
Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D'Urzo 2013	2294
Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gelb 2013	2299
Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kerwin 2013	2305
Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Martinez 2013.....	2310
Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Doherty 2012.....	2315
Tabelle 4-302 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2012.....	2324
Tabelle 4-303 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jones 2012 ATTAIN	2329
Tabelle 4-304 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kerwin 2012 GLOW 2	2338
Tabelle 4-305 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sharafkhaneh 2012	2345
Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tashkin 2012	2352
Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	2358
Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2011.....	2363
Tabelle 4-309 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D'Urzo 2011 GLOW 1	2369
Tabelle 4-310 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD I.....	2378

Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	2386
Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2010a (NCT00168831)	2394
Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2010a (NCT00168844)	2403
Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2010b.....	2412
Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calverley 2010	2420
Tabelle 4-316 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dahl 2010 INVOLVE	2428
Tabelle 4-317 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Donohue 2010 INHANCE	2436
Tabelle 4-318 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2010.....	2443
Tabelle 4-319 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Anzueto 2009	2450
Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rennard 2009	2459
Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Donohue 2008	2466
Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferguson 2008	2471
Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tashkin 2008	2480
Tabelle 4-324 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tashkin 2008 UPLIFT.....	2486
Tabelle 4-325 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tonnel 2008 TIPHON	2492
Tabelle 4-326 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Aaron 2007	2499
Tabelle 4-327 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chan 2007 SAFE.....	2507
Tabelle 4-328 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Stockley 2006	2515
Tabelle 4-329 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SCO100470	2522
Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SLMF 4010.....	2528

Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wouters 2005 COSMIC	2533
Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Brusasco 2003	2540
Tabelle 4-333 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calverley 2003 TRISTAN.....	2548
Tabelle 4-334 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dal Negro 2003	2555
Tabelle 4-335 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2003.....	2560
Tabelle 4-336 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Casaburi 2002.....	2567
Tabelle 4-337 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2002.....	2576
Tabelle 4-338 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Donohue 2002	2582
Tabelle 4-339 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mahler 2002	2590
Tabelle 4-340 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossi 2002	2597
Tabelle 4-341 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vincken 2002	2603

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs	109
Abbildung 4-2: Netzwerk der Studien für den ITC von UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149	113
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio.....	143
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	144
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	144
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für TDI aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	149
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für TDI aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g.....	149
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für TDI Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio.....	152
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für TDI Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	153
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für TDI Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	153
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Mittelwertdifferenz	159
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	165
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g	166
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für COPD Exazerbation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio	170
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für COPD Exazerbation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	170
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für COPD Exazerbation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	171
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	177
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g	177
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	187

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g	188
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio	195
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	195
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	196
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für SGRQ aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	202
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für SGRQ aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g	203
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für SGRQ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio.....	206
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für SGRQ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	206
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für SGRQ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	206
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio.....	211
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Absolute Risiko Reduktion	212
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko.....	212
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio	218
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion.....	218
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	219
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio	223
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion.....	223
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko.....	223
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio.....	228
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion.....	228

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko.....	228
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzrhythmusstörung; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio.....	237
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzrhythmusstörung; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion.....	237
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - Herzrhythmusstörung; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko	238
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzinsuffizienz; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio.....	239
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzinsuffizienz; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	239
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - Herzinsuffizienz; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko.....	240
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - kardiale Ischämie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio	241
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - kardiale Ischämie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	241
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - kardiale Ischämie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko.....	242
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Pneumonie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio	243
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Pneumonie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion	243
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - Pneumonie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko	244
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für TDI - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	248
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für TDI - ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	248
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für TDI – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	251
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für TDI – Weiblich ; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	252
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für TDI – Deutschland ; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	255
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für TDI – Nicht Deutschland ; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	255

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für TDI Responder – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	259
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für TDI Responder – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	260
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für TDI Responder - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	264
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für TDI Responder - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	264
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für TDI Responder - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	268
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für TDI Responder - Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	269
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe ≥III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	273
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe ≤II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	273
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für TDI Responder - ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	277
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für TDI Responder - Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	278
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	284
Abbildung 4-71: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe ≤II und Kein ICS- Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	284
Abbildung 4-72: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe ≥III und ICS- Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	285
Abbildung 4-73: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe ≥III und Kein ICS- Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	285
Abbildung 4-74: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	289
Abbildung 4-75: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	289
Abbildung 4-76: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	294
Abbildung 4-77: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	294
Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	298
Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	299

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - GOLD Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	303
Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - GOLD Stufe $<$ II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	303
Abbildung 4-82: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	308
Abbildung 4-83: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	308
Abbildung 4-84: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	314
Abbildung 4-85: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	314
Abbildung 4-86: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	314
Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	315
Abbildung 4-88: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – $<$ 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	319
Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – \geq 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	319
Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	323
Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	324
Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%) – Mittelwertdifferenz	328
Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%)– Mittelwertdifferenz	328
Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation - GOLD Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%) – Mittelwertdifferenz.....	332
Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation - GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%) – Mittelwertdifferenz	333
Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	337
Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	337
Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	343

Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz .	343
Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch /VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	344
Abbildung 4-101: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	344
Abbildung 4-102: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	349
Abbildung 4-103: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – \geq 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	349
Abbildung 4-104: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	353
Abbildung 4-105: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	354
Abbildung 4-106: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	358
Abbildung 4-107: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	358
Abbildung 4-108: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Ehemaliger Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	362
Abbildung 4-109: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	363
Abbildung 4-110: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	367
Abbildung 4-111: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	368
Abbildung 4-112: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	372
Abbildung 4-113: Meta-Analyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	373
Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	377
Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – \geq 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	377
Abbildung 4-116: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	382
Abbildung 4-117: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	382

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	386
Abbildung 4-119: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	387
Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Ehemalige Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	391
Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	391
Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	395
Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Kein ICS- Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	396
Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	400
Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz.....	401
Abbildung 4-126: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	406
Abbildung 4-127: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	406
Abbildung 4-128: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	411
Abbildung 4-129: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	411
Abbildung 4-130: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	416
Abbildung 4-131: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	416
Abbildung 4-132: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – GOLD Stufe ≥III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	421
Abbildung 4-133: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – GOLD Stufe ≤II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	421
Abbildung 4-134: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	426
Abbildung 4-135: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	427
Abbildung 4-136: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – GOLD Stufe ≤II und ICS- Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	434

Abbildung 4-137: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	434
Abbildung 4-138: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	435
Abbildung 4-139: Meta-Analyse für FEV ₁ Responder – GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	435
Abbildung 4-140: Meta-Analyse für SGRQ - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz.....	439
Abbildung 4-141: Meta-Analyse für SGRQ - ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz.....	440
Abbildung 4-142: Meta-Analyse für SGRQ - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz.....	443
Abbildung 4-143: Meta-Analyse für SGRQ - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz.....	444
Abbildung 4-144: Meta-Analyse für SGRQ - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz.....	448
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für SGRQ – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz.....	448
Abbildung 4-146: Meta-Analyse für SGRQ Responder – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	452
Abbildung 4-147: Meta-Analyse für SGRQ Responder – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	453
Abbildung 4-148: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	457
Abbildung 4-149: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	458
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	463
Abbildung 4-151: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	463
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD-Stufe ≥III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	468
Abbildung 4-153: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe ≤II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	468
Abbildung 4-154: Meta-Analyse für SGRQ Responder – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	473
Abbildung 4-155: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	473
Abbildung 4-156: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz	481

Abbildung 4-157: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	481
Abbildung 4-158: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	481
Abbildung 4-159: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz	482
Abbildung 4-160: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	486
Abbildung 4-161: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - \geq 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	486
Abbildung 4-162: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	491
Abbildung 4-163: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	491
Abbildung 4-164: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	495
Abbildung 4-165: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	496
Abbildung 4-166: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse – GOLD-Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	500
Abbildung 4-167: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse – GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	500
Abbildung 4-168: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	505
Abbildung 4-169: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - \geq 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	505
Abbildung 4-170: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	510
Abbildung 4-171: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	510
Abbildung 4-172: Meta-Analyse für Schwere Unerwünschte Ereignisse - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	515
Abbildung 4-173: Meta-Analyse für Schwere Unerwünschte Ereignisse - Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	515
Abbildung 4-174: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – GOLD-Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	520
Abbildung 4-175: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko	520
Abbildung 4-176: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für den indirekten Vergleich – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	536

Abbildung 4-177: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern für den indirekten Vergleich – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	539
Abbildung 4-178: Netzwerk-Diagramm für SGRQ (nach 24 Wochen)	558
Abbildung 4-179: Forest-Plot für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium , SGRQ (nach 24 Wochen)	568
Abbildung 4-180: Forest-Plot für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, SGRQ (nach 24 Wochen)	569
Abbildung 4-181: Netzwerk-Diagramm für den SGRQ (nach 24 Wochen); Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie.....	571
Abbildung 4-182: Netzwerk-Diagramm für den TDI	574
Abbildung 4-183: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, TDI nach 24 Wochen	582
Abbildung 4-184: Netzwerkdiagramm für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen	585
Abbildung 4-185: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen.....	594
Abbildung 4-186: Netzwerk-Diagramm für den FEV ₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen.....	597
Abbildung 4-187: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, FEV ₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen.....	609
Abbildung 4-188: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, FEV ₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen.....	610
Abbildung 4-189: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Placebo, FEV ₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen	611
Abbildung 4-190: Netzwerk-Diagramm für den FEV ₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen, Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie.....	612
Abbildung 4-191: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 14., 16. und 18.04.2014 - Suche nach RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁	634
Abbildung 4-192: Flussdiagramm der Suche nach registrierten klinischen Studien am 14.-15.04.2014 – Suche nach RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁	635
Abbildung 4-193: Flussdiagramm der zwei durchgeführten Suchen – Suche nach RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV ₁	637
Abbildung 4-194: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) bei der letzten Bestimmung (N =111).....	741
Abbildung 4-195: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) nach 6 Monaten (M6) (N =111)	742

Abbildung 4-196: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des TDI-Scores auf die mittlere CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) bei der letzten Bestimmung (N =111).....	744
Abbildung 4-197: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des TDI-Scores auf die mittlere CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) nach 6 Monaten (M6) (N =111)	745
Abbildung 4-198: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des gewichteten mittleren FEV ₁ (gewichtet) bei der letzten Bestimmung (N=22).....	746
Abbildung 4-199: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des gewichteten mittleren FEV ₁ (gewichtet) nach 6 Monaten (M6) (N=18).....	747
Abbildung 4-200: Blasendiagramm und lineare Regression der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr auf die CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) (N=39).....	756
Abbildung 4-201: Blasendiagramm und lineare Regression der COPD Exazerbationsrate pro Jahr auf die CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) (N=24).....	757
Abbildung 4-202: Blasendiagramm und lineare Regression der Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr auf die CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (gewichtet) (N =69)	758

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
ANCOVA	Analysis of Covariance
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BDI	Baseline Dyspnea Index
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BMI	Body Mass Index
BMJ	British Medical Journal
CAT	COPD assessment test
CDC	Copy Differences from Control
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFB	Change from Baseline
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMA	Comprehensive Meta-Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CR	Copy Reference
CSR	Clinical Study Report
d	Day
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medical Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ERS	European Respiratory Society
ES	Effect Size (Effektgröße)
EU	Europäische Union

EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second (Forcierte Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FP	Fluticasonpropionat
FSC	Fluticasonpropionat- und Salmeterolkombination
FSFV	First Subject First Visit
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gm FEV ₁	Gewichteter mittlerer FEV ₁
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
h	Hour (Stunde)
HTA	Health Technology Assessment
IC	Inspiratorische Kapazität
ICS	Inhalative Corticosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirect Treatment Comparison (Indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention to treat
J	Jahre
J2R	Jump to Reference
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LABA	long-acting beta-2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
LMCF	Last Mean Carried Forward
LOCF	Last Observation Carried Forward

LS	Least Squares
LSLV	Last Subject Last Visit
M	Month (Monat)
m ²	Quadratmeter
MAR	Missing at Random
Max	Maximum
mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MI	Multiple Imputationsmethoden
Min	Minimum
min	Minuten
Mind.	mindestens
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
mMRC	Modified Medical Research Council
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl
NA	Not applicable (nicht anwendbar)
NB	Nicht berichtet
NBB	Nicht berechenbar
NDPI	Novel Dry Powder Inhaler
NHS	National Health Service
NIHR HTA	National Institute for Health Research Health Technology Assessment
NS	Nicht signifikant
NVA-237	Glycopyrronium
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NZ	Nicht zutreffend
PEF	Peak Expiratory Force
pMDI	Treibmittelbetriebener Dosier-Inhalator
PRO	Patient Reported Outcome
PROSPERO	The International Prospective Register of Systematic Reviews

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q	Quartal
QD	Quaque Die (einmal tägliche Einnahme)
QVA	Indacaterol maleate/glycopyrronium bromide
RAP	Research and Analysis Plan
RCT	Randomized Controlled Trial
SABA	Short-acting beta-2-agonists
SAL	Salmeterol
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ-C	40-Item Version des SGRQ spezifisch für COPD Patienten
SOBDA	Shortness of Breath with Daily Activities
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schweres Unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index
TIO	Tiotropium
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
UMEC	Umeclidiniumbromid
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
V	Visite
VI	Vilanterol
W	Woche
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Anoro[®] ist ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Umeclidiniumbromid und Vilanterol. Die Anwendung erfolgt mit Hilfe des Ellipta[®] Inhalators, der vorab abgemessene Einzeldosen beider Wirkstoffe zur Verfügung stellt. Anoro[®] ist für die einmal tägliche Anwendung bestimmt.

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

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Anoro[®], Umeclidinium/Vilanterol (62,5/25) und UMEC/VI 62,5/25 synonym verwendet.

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublettenzulassung Laventair[®].

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Anoro[®] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von Anoro[®] zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen Placebo-, Einzelsubstanz (Umeclidinium/Vilanterol) - und Tiotropium-kontrollierten Studien geprüft und durch die europäische Zulassungsbehörde EMA bestätigt (¹European Medicines Agency (EMA) 2014).

Die in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

- ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

Während eine Zulassung für COPD der Stufen I bis IV ausgesprochen wurde, kommt gemäß der deutschen Empfehlung (NVL) zur Behandlung mit Anoro[®] folgende Patientenpopulation in Frage:

- Patienten mit COPD der Stufe II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer)

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für das Anwendungsgebiet festgelegt (siehe auch Tabelle 4-1) und in der letzten Konkretisierung vom 08.04.2014 bestätigt:

Hierfür hatte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung nachstehender Kriterien entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wie folgt bestimmt:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Unter Anwendung vorstehender Kriterien und unter Berücksichtigung der abgelaufenen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.0, Januar 2012, bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenat folgendermaßen (²Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- *„Ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen*
- *Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“*

„Weiterhin ist auszuführen, dass Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer $FEV_1 < 50\%$ Soll und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits in der Teilpopulation „ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) inkludiert sind, da diese alle Patientengruppen mit mittelgradigen und darüberhinausgehenden Schweregraden und – in Abgrenzung zu der weiteren Teilpopulation, für die eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde – mit einer Exazerbationshäufigkeit von weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr umfasst.

Die Patientengruppe mit einer spirometrischen Klassifikation einer FEV_1 zwischen $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll und vorliegenden Exazerbationen wird basierend auf der etablierten Patientenklassifikation anerkannter evidenzbasierter Leitlinien als untypische Patientengruppe eingestuft. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst einen Großteil der vom Anwendungsgebiet abgedeckten Patientenpopulation. Da es sich bei Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer FEV_1 zwischen $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll und vorliegenden Exazerbationen um eine untypische, nicht der Mehrheit der COPD-Patienten zuzuordnende Patientengruppe handelt, entfällt für diese Gruppe die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Zum Verhältnis der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Substanzen ergänzte der G-BA folgendes (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

„Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).“

Tabelle 4-1: Intervention und Vergleichstherapie

COPD-Schweregrad	Intervention	ZVT, vom G-BA festgelegt	Davon ausgewählte ZVT	Ausgewählte Begleitmedikation in den dossier-relevanten Studien
Stufe II - mittelgradig ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid	Notfallmedikation*, teilweise ICS**
Stufe III - schwer, ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid	Notfallmedikation*, teilweise ICS**
Stufe IV, ($FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid	Notfallmedikation*, teilweise ICS**
Stufe III und IV, ($FEV_1 < 50\%$ oder respiratorische Insuffizienz) ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Kortikosteroide	Keine ZVT ausgewählt, da keine ausreichende Anzahl an Daten erhoben (s. Tabelle 4-18)	Notfallmedikation*
* begleitender Einsatz an Notfallmedikation ist Patientenentscheidung. Menge wird individuell dokumentiert und ist nicht reglementiert.				
** begleitender Einsatz von ICS - sofern keine vermehrten Exazerbationen im Vorjahr vorgelegen haben- ist eine Entscheidung vom Studienarzt. Sofern ICS begleitend gegeben wurde, erfolgte dies in stabiler Dosis.				

Hinweis zur Begleitmedikation in den im Dossier ausgewählten Studien

Ein kurzwirksamer Bronchodilatator, i.e. Notfallmedikation, wurde in allen Studien zusätzlich zur Erhaltungstherapie (sowohl bei der Intervention mit Anoro[®] als auch bei der ZVT mit Tiotropium) in unbegrenzter Menge als Begleitmedikation ermöglicht. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien, die kurzwirksame Bronchodilatoren zusätzlich zur Erhaltungstherapie ausdrücklich empfehlen. Die Menge der verwendeten Notfallmedikation wurde dabei täglich dokumentiert und in den Studien berichtet.

Bei Patienten, die im letzten Jahr vor Studieneinschluss keine oder „nur“ 1 Exazerbation hatten, war die Gabe von ICS nicht Teil der ZVT. Gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien zur COPD-Therapie gibt es zwar Empfehlungen, wann ICS einzusetzen ist, nicht jedoch unter welchen Voraussetzungen es wieder abgesetzt werden soll, nachdem es einmal eingesetzt worden war. Die derzeitige Evidenzlage schließt ein Beibehalten von ICS auch ohne aktuelle Exazerbationshistorie nicht ausdrücklich aus - um nicht etwa neuerliche Exazerbationen zu provozieren oder bei Vorliegen der Verdachtsdiagnose eines sogenannten Asthma-COPD-Overlap Syndroms. Aus Leitliniensicht besteht hier ein Evidenzvakuum. Die Frage, ob und wann das ICS abgesetzt werden soll, ist somit eine individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes bei medizinischer Kenntnis des Einzelfalls. Dies wird von GSK im Studienprotokoll widergespiegelt, indem ICS bei entsprechender Prüfarzteeschätzung a) als Begleitmedikation prinzipiell jedoch nur in stabiler Dosierung beibehalten werden konnte und b) Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, die belegen, dass eine ICS-Begleitmedikation bei diesen nicht/wenig-exazerbierenden Patienten keinen Einfluss auf die relevanten Studienendpunkte hatte (vergl. Modul 4.3.1.3.2).

Die Behandlungsrealität in Deutschland spiegelt diese Sichtweise ebenfalls wieder: Viele Patienten erhalten auch in Abwesenheit einer gehäuften Exazerbationshistorie im vorangegangenen Jahr trotzdem weiterhin ICS, weil aus Leitliniensicht zur Frage der Voraussetzungen für ein sinnvolles Absetzen von ICS ein Evidenzvakuum besteht und die behandelnden Ärzte deshalb gemäß einer individuellen medizinischen Einschätzung des Patienten die COPD-Erhaltungstherapie auswählen.

Datenquellen

Zur Bewertung der Fragestellung wurden drei direkt vergleichende Studien, in denen Anoro[®] mit Tiotropium verglichen wurde, herangezogen.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.who.int/ictrp) identifizierten keine weiteren Studien von Relevanz für dieses Dossier.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

Es wurden nur Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium eingeschlossen. Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen in die Analyse eingeschlossen.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt.

Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4F zu entnehmen.

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

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

Die Studien erfassten patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Surrogatendpunkte. Die Studiendauer der drei RCTs betrug jeweils 24 Wochen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen RCTs ist als hoch

einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse aus den drei RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zugehörigen Meta-Analyse stellen sich wie folgt dar:

Anoro[®] war der ZVT aus Tiotropium in folgenden Endpunkten in den Meta-Analysen statistisch signifikant überlegen:

Verwendung von Notfallmedikation

Der Einsatz von Notfallmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren, z.B. Salbutamol) ist ein Maß für die Symptomatik, die Patienten als behandlungsbedürftig erleben (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008).

Das methodisch Besondere an dem Endpunkt „Notfallmedikation“ ist, dass die Entscheidung zur Anwendung der Notfallmedikation unmittelbar (in der Situation selbst) durch den Patienten getroffen und tagesaktuell dokumentiert wird. Bei anderen, ebenfalls berichteten Fragebogen-basierten Morbiditätsendpunkten (z.B. TDI) werden Daten retrospektiv aus der Erinnerung der Patienten heraus vom Untersucher dokumentiert und erfolgen innerhalb des Studiendesigns in zeitlichen Abständen, die größer sind als die in der Validierung angegebenen Recall-Zeiten (z.B. beim TDI: 2 Wochen). Während der Endpunkt „Tage ohne Notfallmedikation“ die Anzahl von symptomarmen Tagen kontinuierlich während der Studiendauer darstellt, misst z.B. der TDI exemplarisch das Ausmaß eines einzelnen wichtigen Symptoms, der Luftnot. Die beiden Endpunkte messen somit durchaus ähnliche aber nicht vollständig gleiche Bestandteile der Morbidität. Der Endpunkt Notfallmedikation stellt deshalb einen eigenständigen, wichtigen Patienten-relevanten Endpunkt innerhalb des Kriteriums „Morbidität“ dar.

A) Inhalationen pro Studientag

Dieser Endpunkt misst die Anzahl von Inhalationen mit Notfallmedikation, die der betroffene Patient pro Tag inhaliert hat. In Bezug auf eine andere chronische Atemwegserkrankung, Asthma bronchiale, hat das IQWiG sich dahingehend geäußert, dass 0,1 Inhalationen mit Notfallmedikation pro Tag fraglich relevant seien (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008). Diesen Ausführungen folgend wurde deshalb eine Irrelevanzschwelle von 0,1 Inhalationen/Tag angenommen. Dies trifft auf die Ergebnisse der Metaanalyse wie oben dargestellt zu.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Anoro[®] gegenüber Tiotropium hinsichtlich des Endpunktes „Notfallbehandlung (Inhalationen/Tag)“ ist statistisch

signifikant zugunsten von Anoro[®]. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt -0,5 Inhalationen/Tag [95 % KI (-0,8;-0,3), p<0,001].

B) Studientage ohne Notfallmedikation

In Bezug auf die weitere praktische Relevanz dieser Daten für den betroffenen Patienten und den Einfluss einer Therapie auf die Teilhabe am täglichen Leben wurde ein weiterer Endpunkt betrachtet. Diese ebenfalls präspezifizierte Analyse basiert auf der Annahme, dass ein Tag, an dem ein Patient nach eigenem Ermessen keine Notfallmedikation benötigt hat, von ihm als „symptomarmer Tag“ angesehen wird.

Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertsdifferenz zum Endpunkt „Tage ohne Notfallmedikation“ beträgt 6,7 Prozent mehr für eine Anoro[®]-Therapie gegenüber einer Tiotropium-Therapie [95 % KI (3,4; 10,0), p<0,001]. Bei einer Studiendauer von 24 Wochen (168 Tagen) entspricht dies einem mittleren Unterschied von mehr als 11 Tagen (6,7% von 168 Tagen) ohne Notfallmedikation. Hochgerechnet auf 1 Jahr wären dies 24,5 Tage mehr ohne Notfallmedikation gegenüber der ZVT mit Tiotropium (6,7% von 365 Tagen).

Ein zusätzliches Plus von 24 symptomarmen Tagen/Jahr gegenüber der ZVT ist aus Sicht von GSK relevant für betroffene Patienten.

FEV₁ Responder: Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 100ml (MCID)

Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen im Talspiegel FEV₁) um mehr als 100ml gilt als patientenrelevant nach Ansicht einer Task Force der Europäischen und der US-amerikanischen Gesellschaften für Pneumologie (ERS, ATS) (⁵Cazzola et al. 2008). Obwohl jeder Unterschied im FEV₁ (auch kleiner als 100ml) als Surrogatparameter etwa in der Schweregradeinteilung der COPD angewendet und vom G-BA nicht als patientenrelevant angesehen wird, wurde ein nachgewiesener Unterschied von >100 ml FEV₁ (Talspiegel) als klinisch bedeutsam festgelegt und als MCID empfohlen, wie in der aktuellen Literatur bestätigt (⁶Jones et al. 2014).

Eine Responderanalyse zum Ansprechen auf mehr als 100ml zeigt einen signifikanten Vorteil von Anoro[®] gegenüber der ZVT Tiotropium. Das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko beträgt 0,74 (95% KI: 0,66; 0,82, p<0,001); somit wird der Anteil der Non-Responder um 26% reduziert.

Eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 100ml ist relevant für den Bereich „Morbidity“ und zwar durch Verbesserung des Gesundheitszustandes.

FEV₁-Validierung

Der primäre Endpunkt in allen Dossier-relevanten Studien war der von den Zulassungsbehörden anerkannte und eingeforderte Lungenfunktionsparameter FEV₁. Um zu überprüfen, inwieweit dieser Endpunkt mit etablierten patientenrelevanten Endpunkten wie SGRQ, TDI und Exazerbationen korreliert, wurde im Rahmen dieses Dossiers eine umfangreiche Meta-Analyse durchgeführt. Darin gingen insgesamt 52 Studien von mindestens 24-wöchiger Dauer an mehr als 60.000 erwachsenen COPD-Patienten ein. Es zeigte sich, dass zwischen Talspiegel FEV₁ und der Lebensqualität (gemessen mittels SGRQ) eine hohe Korrelation zwischen -0,60 und -0,79 vorlag. Ähnliche Korrelationen wurden zwischen Talspiegel FEV₁ und der jährlichen Rate an Exazerbationen bzw. zwischen FEV₁ und der Atemnot (gemessen mittels TDI) beobachtet (mit Werten um -0,60, bzw. 0,57). Im Rahmen dieser Meta-Analyse konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Veränderung von 100ml beim Talspiegel FEV₁ (korrespondierend zur o.g. FEV₁-Responderanalyse) einer Veränderung des SGRQs von -5,89 Punkten entspricht – dieser Wert liegt oberhalb der für SGRQ-etablierten MCID von 4. Ebenso entspricht eine Veränderung von 100ml FEV₁ einem TDI von 1,88 – auch dieser Wert liegt oberhalb des für TDI relevanten MCID von 1.

Weitere Einzelheiten zu den durchgeführten Analysen finden sich im Abschnitt 4.5.4.

Weiterhin wurden folgende patientenrelevante Endpunkte zwischen Anoro[®] und Tiotropium verglichen, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Meta-Analyse gezeigt wurde. Es wurde allerdings bei einigen Endpunkten Heterogenität zwischen den einzelnen Studien beobachtet. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse **primär auf Studienebene** berichtet.

Morbidität

COPD Exazerbationen

In den vorliegenden Studien wurde der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer COPD Exazerbation kam, bestimmt. Die genaue Definition der COPD Exazerbation findet sich in Kapitel 4.3.1.3.1.5. Hinsichtlich des Endpunktes „COPD Exazerbation“ zeigte sich in den drei vorgelegten Studien kein einheitliches Bild, so dass die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll war. Bei der Einzelbetrachtung der drei Studien zeigten sich in zwei Studien keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Anoro[®] und Tiotropium. In der Studie ZEP117115 konnte eine signifikant geringere Anzahl an COPD Exazerbationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Der Anteil der Patienten mit COPD Exazerbation betrug in der Tiotropium-Gruppe 6,4%, während der Anteil in der Anoro[®]-Gruppe 3,5% betrug; das relative Risiko lag bei 0,548, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,302 bis 0,995; p=0,0476. Daraus wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Für nachfolgende Endpunkte konnte kein Zusatznutzen gezeigt werden:**Mortalität / sicherheitsrelevante Endpunkte**

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) war in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Anoro[®] und der ZVT mit Tiotropium erkennbar.

Bei zwei betrachteten Endpunkten (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Pneumonie) zeigte sich zwischen den drei Studien ein heterogenes Bild, so dass eine Meta-Analyse als nicht sinnvoll angesehen wurde. Die drei Studien wurden in diesen Fällen einzeln betrachtet. Beim Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Anoro[®] in der Studie DB2113374. Relativiert wird dieser Befund jedoch maßgeblich dadurch, dass weder die berichteten SUEs noch die Pneumonien vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurden – somit ergibt sich weder ein Hinweis auf einen Zusatznutzen noch ein Hinweis auf einen Zusatzschaden.

Morbidität**TDI Focal Score Gesamtsumme und Responderanalyse**

Mit dem Fragebogen TDI wird das Symptom „Atemnot“ der Patienten gemessen. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID>1) (⁶Jones et al. 2014) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

Der TDI wurde in zwei der drei RCTs bestimmt. Hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder zeigte sich weder in den beiden Studien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen Anoro[®] und Tiotropium.

Diese Ergebnisse widersprechen nicht den signifikanten Ergebnissen in Bezug auf die patientengesteuerte Anwendung von Notfallmedikation. Der untersucherbasierte Fragebogen TDI misst insbesondere Atemnotsymptomatik, während die Dokumentation eines aus Patientensicht „symptomarmen Tages“ ein weiteres Spektrum an Aktivitäten im Sinne einer Partizipation am täglichen Leben umfasst. Die Teilaspekte der Morbidität, die durch TDI und Notfallmedikation erfasst werden, sind inhaltlich nicht vollständig identisch.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SGRQ-Fragebogen gemessen, der für die Beurteilung von Dyspnoe bei COPD-Patienten validiert ist. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID ≥4) (⁶Jones et al. 2014) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

SGRQ/ SGRQ Responder

Von den 3 RCTs lag nur bei einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Anoro[®] gegenüber Tiotropium vor; bei den anderen beiden Studien lag kein signifikanter Unterschied vor. Dieses Bild zeigte sich bei beiden betrachteten Endpunkten (SGRQ/SGRQ Responder).

Die zugehörigen Meta-Analysen zum Vergleich von Anoro[®] gegenüber Tiotropium in Bezug auf SGRQ zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Subgruppenanalysen

Über die im Rahmen der Studienprotokolle a priori geplanten Subgruppenanalysen hinausgehend, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen, wie in der Dossievorlage gefordert, durchgeführt. Daraus wurden Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren aufgrund eines Interaktionstest mit einem p-Wert <0,2 abgeleitet. Von den insgesamt 152 durchgeführten Interaktionstests resultierten 40 (26%) in p-Werten kleiner als 0,2, so dass hier keine über-zufällige Häufung beobachtet wurde. Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen konnte kein eindeutiger Hinweis auf Effektmodifikationen durch ICS-Gebrauch, Geschlecht, Region abgeleitet werden. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass bei Patienten ohne gehäufte Exazerbationshistorie im vergangenen Jahr vor Studieneinschluss durch die begleitende Gabe von ICS kein Einfluss auf die Medikamentenwirkung gefunden wurde.

Bei insgesamt 3 Subgruppenanalysen wurde in allen 3 Studien ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation beobachtet:

- Talspiegel FEV₁ - Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

In allen 3 Studien gab es größere Therapieeffekte zugunsten von Anoro[®] in der Subgruppe „Rückbildung der Obstruktion nach SABA“ im Vergleich zu „keine Rückbildung der Obstruktion nach SABA“.

Da die Subgruppe der auf SABAs gut ansprechenden Patienten per se eine Patientengruppe mit relativ größeren FEV₁-Effekten gegenüber Patienten ist, die auf SABAs nicht gut ansprechen, ist dieses Ergebnis nicht unerwartet.

- FEV₁ Responder – Alter

In 2 von 3 Studien fanden sich größere Effekte bei den jüngeren Patienten (DB 2113374 und ZEP117115), in einer Studie (DB2113360) hingegen größere Effekte bei den älteren Patienten. Damit ergibt sich kein einheitliches Bild, die entsprechenden p-Werte hatten lediglich Hinweis-Charakter.

○ Studenttage ohne Notfallmedikation – GOLD

Bei den Interaktionstests resultierten zwei Hinweise und ein Beleg auf einen möglichen Effektmodifikator insofern, dass Patienten der GOLD-Gruppe III und IV einen größeren Therapieeffekt hätten.

Allerdings zeigt sich in dem ähnlichen Endpunkt „Inhalationen pro Tag“ kein entsprechender Hinweis auf einen Effektmodifikator. Die Frage, ob ein Effektmodifikator vorliegt, kann mit den jetzt vorliegenden Analysen nicht abschließend beantwortet werden.

Vergleich zu Ultibro[®]

Seit November 2013 ist in Deutschland erstmals eine Fixdosiskombination aus zwei langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA und LABA) unter dem Handelsnamen Ultibro[®] für die Behandlung der stabilen COPD verfügbar. Am 08.05.2014 hat der G-BA folgenden Beschluss dazu erlassen (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe II
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr

Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Anoro[®] und die Einordnung im Therapiegebiet auch seinen Stellenwert im Vergleich zu Ultibro[®] darzulegen. In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] durchgeführt – mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium und Placebo als Brückenkomparatoren. Dieser indirekte Vergleich ist im Abschnitt 4.3.2.3.1 detailliert dargestellt und beruht auf insgesamt 7 randomisierten klinischen Studien mit mindestens 24-wöchiger Studiendauer. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] bei den untersuchten Endpunkten. Somit ist kein Zusatznutzen von Anoro[®] im Vergleich zu Ultibro[®] belegbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde das Kombinationspräparat Anoro[®] (bestehend aus den Einzelsubstanzen Umeclidinium und Vilanterol) im Ellipta[®] Inhalationsgerät mit Tiotropium (Spiriva[®]) im Inhalationsgerät HandiHaler[®] verglichen.

Tiotropium ist heute in Deutschland der am häufigsten angewendete Bronchodilatator und gilt als Goldstandard zur Behandlung der COPD bei Patienten ohne gehäufte Exazerbationen.

Aus den vorgelegten drei Studien ergibt sich ein Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit COPD der Stufen II, sowie bei Patienten der COPD-Stufen III und IV, mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Gemäß G-BA Verfahrensordnung liegt ein geringer Zusatznutzen vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“

In den drei vorgelegten Studien (jeweils Evidenzstufe 1b) sowie den daraus abgeleiteten Meta-Analysen (Evidenzstufe 1a) zeigte sich ein homogenes Bild: Anoro[®] ist gegenüber Spiriva[®] HandiHaler[®] statistisch signifikant überlegen in Bezug auf

- Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
- Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation)
- Lungenfunktion: FEV₁ Responder

Zum Endpunkt FEV₁ Responder wurde eine Validierung durchgeführt, die eine hohe Korrelation mit klinisch relevanten Veränderungen von SGRQ, TDI und Exazerbationen zeigt.

Daraus leiten wir für Patienten der COPD-Schweregradstufen II und für Patienten der Stufen III – IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr einen Beleg für einen geringen medizinischen und patientenrelevanten Zusatznutzen ab.

Darüber hinaus gibt es in einer Einzelstudie (Evidenzstufe 1b) einen Hinweis für einen geringen medizinischen Zusatznutzen bei folgendem patientenrelevanten Endpunkt:

- COPD Exazerbationen

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorgelegten drei Studien ein Beleg für einen geringen medizinischen und patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit COPD der Stufen II, sowie bei Patienten mit COPD der Stufen III und IV, mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Für Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit ≥ 2 Exazerbationen im Vorjahr ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar, da hierfür keine/kaum Studiendaten erhoben wurden (siehe Tabelle 4-18).

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Zudem ist Anoro[®] für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist.

Es folgt eine tabellarische Darstellung der beobachteten Effektschätzer und dem daraus abgeleiteten Zusatznutzen, separat für jeden betrachteten Endpunkt.

Tabelle 4-2: UMEC//VI 65,5/25 vs. Tiotropium_ Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussage-sicherheit
Mortalität				
Tödliches UE	Relatives Risiko: 0,525 (0,150; 1,842)	0,315	Kein Zusatznutzen	-
Morbidität				
TDI	Mittelwertdifferenz: 0,0 (-0,4; 0,4)	0,910	Kein Zusatznutzen	-
TDI Responder	Relatives Risiko: 0,98 (0,80; 1,19)	0,819	Kein Zusatznutzen	-
Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)	Mittelwertdifferenz: -0,5 (-0,8; -0,3)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Studientage ohne Notfallbehandlung (%)	Mittelwertdifferenz: 6,7 (3,4; 10,0)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussagesicherheit
COPD Exazerbation	Relatives Risiko ² DB2113360: 1,248 (0,580; 2,684)	0,6809	Kein Zusatznutzen	-
	DB2113374: 1,840 (0,988; 3,426)	0,0669	Kein Zusatznutzen	-
	ZEP117115: 0,548 (0,302; 0,995)	0,0476	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
FEV ₁ Responder	Relatives Risiko: 0,74 (0,66; 0,82)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	Mittelwertdifferenz: -0,85 (-2,66; 0,96)	0,355	Kein Zusatznutzen	-
SGRQ Responder	Relatives Risiko: 0,96 (0,84; 1,11)	0,595	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 1,09 (0,96; 1,25)	0,200	Kein Zusatznutzen	-
Schwere unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko ² : DB2113360: 0,53 (0,22; 1,30)	0,175	Kein Zusatznutzen	-
	DB2113374: 2,42 (1,14; 5,14)	0,024	Kein Zusatznutzen, kein Zusatzschaden ³	-
	ZEP117115: 0,93 (0,48; 1,83)	0,861	Kein Zusatznutzen	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Relatives Risiko: 1,45 (0,91; 2,29)	0,114	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Relatives Risiko: 1,13 (0,75; 1,72)	0,553	Kein Zusatznutzen	-

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussagesicherheit
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -Herzrhythmusstörung	Relatives Risiko: 1,31 (0,52; 3,31)	0,571	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Herzinsuffizienz	Relatives Risiko: 1,45 (0,59; 3,57)	0,413	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – kardiale Ischämie	Relatives Risiko: 0,84 (0,25; 2,79)	0,774	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –Schlaganfall	Auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen (je 1 unter Anoro [®] und unter Tiotropium) erfolgten keine weiteren Berechnungen		-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –Pneumonie	Absolute Risikoreduktion (%) ² DB2113360: -3,37 (-5,82; -0,91)	0,007	Kein Zusatznutzen ³	-
	DB2113374: 3,64 (-0,98, 8,27)	0,171	Kein Zusatznutzen	-
	ZEP117115 : -0,44 (-1,31; 0,42)	0,373	Kein Zusatznutzen	-
Primäre Endpunkte in den pivotalen Studien				
FEV ₁ (Talspiegel in Litern)	Mittelwertdifferenz: 0,083 (0,051; 0,114) Mittels Regression aus Kapitel 4.5.4 hochgerechnete Effekte auf PROs: SGRQ: 5,364 TDI: 1,695	<0,001	Geringer Zusatznutzen ⁴	Beleg
Gewichteter mittlerer FEV ₁ (in Litern)	Mittelwertdifferenz: 0,089 (0,057; 0,121)	<0,001	Geringer Zusatznutzen ⁴	Beleg

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussagesicherheit
<p>¹ Falls nichts anderes angeben: Aus Meta-Analyse abgeleitet</p> <p>² Auf Grund der substanziellen/erheblichen Heterogenität wird die Darstellung einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet</p> <p>³ Bei den Endpunkten „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Pneumonien“ war keines der berichteten SUEs vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt worden.</p> <p>⁴ Auf Basis der in Kapitel 4.5.4 dargestellten FEV₁-Validierung</p>				

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung:

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Anoro[®] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropiumbromid dargelegt.

Der medizinische Nutzen der einmal täglichen Gabe von Anoro[®] zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD wurde in großen Placebo-, Einzelsubstanz (Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenat) - und Tiotropiumbromid-kontrollierten Studien geprüft und durch die europäische Zulassungsbehörde EMA bestätigt (¹European Medicines Agency (EMA) 2014).

Patientenpopulation (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet):

Die in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

Während eine Zulassung für COPD der Stufen I bis IV ausgesprochen wurde, kommt gemäß der deutschen Empfehlung (NVL) zur Behandlung mit Anoro[®] folgende Patientenpopulation in Frage:

Patienten mit COPD der Stufe II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer)

Intervention:

Anoro[®] (Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenatat 62,5/25 Mikrogramm)

Vergleichstherapie:

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für das Anwendungsgebiet festgelegt (siehe auch Tabelle 4-1) und in der letzten Konkretisierung vom 08.04.2014 bestätigt:

Hierfür hatte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung nachstehender Kriterien entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wie folgt bestimmt:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Unter Anwendung vorstehender Kriterien und unter Berücksichtigung der abgelaufenen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.0, Januar 2012, bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenatat folgendermaßen (bitte Referenz einfügen: (²Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- „Ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“

Zum Verhältnis der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Substanzen ergänzte der G-BA folgendes (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

„Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).“

Tabelle 4-3: Intervention und Vergleichstherapie

COPD-Schweregrad	Intervention	ZVT, vom G-BA festgelegt	Davon ausgewählte ZVT	Ausgewählte Begleitmedikation in den dossier-relevanten Studien
Stufe II - mittelgradig ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll):	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid	Notfallmedikation*, teilweise ICS**
Stufe III - schwer, ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid	Notfallmedikation*, teilweise ICS**
Stufe IV, ($FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropiumbromid	Notfallmedikation*, teilweise ICS**
Stufe III und IV, ($FEV_1 < 50\%$ oder respiratorische Insuffizienz)	Anoro [®]	LABA (Formoterol, Salmeterol) oder	Keine ZVT ausgewählt, da keine ausreichende	Notfallmedikation*

≥2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss		LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Kortikosteroide	Anzahl an Daten erhoben	
<p>* begleitender Einsatz an Notfallmedikation ist Patientenentscheidung. Menge wird individuell dokumentiert und ist nicht reglementiert.</p> <p>** begleitender Einsatz von ICS - sofern keine vermehrten Exazerbationen im Vorjahr vorgelegen haben- ist dies eine Entscheidung vom Studienarzt. Sofern ICS begleitend gegeben wurde, erfolgte dies in stabiler Dosis.</p>				

Hinweis zur Begleitmedikation in den im Dossier ausgewählten Studien

Ein kurzwirksamer Bronchodilatator, i.e. Notfallmedikation, wurde in allen Studien zusätzlich zur Erhaltungstherapie (sowohl bei der Intervention mit Anoro[®] als auch bei der ZVT mit Tiotropium) in unbegrenzter Menge als Begleitmedikation ermöglicht. Dieses Vorgehen entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien, die kurzwirksame Bronchodilatoren zusätzlich zur Erhaltungstherapie ausdrücklich empfehlen. Die Menge der verwendeten Notfallmedikation wird dabei täglich dokumentiert und in den Studien berichtet.

Bei Patienten, die im letzten Jahr vor Studieneinschluss keine oder „nur“ 1 Exazerbation hatten, war die Gabe von ICS nicht Teil der ZVT. Gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien zur COPD-Therapie gibt es zwar Empfehlungen, wann ICS einzusetzen ist, nicht jedoch unter welchen Voraussetzungen es wieder abgesetzt werden soll, nachdem es einmal eingesetzt worden war. Die derzeitige Evidenzlage schließt ein Beibehalten von ICS auch ohne aktuelle Exazerbationshistorie nicht ausdrücklich aus - um nicht etwa neuerliche Exazerbationen zu provozieren oder bei Vorliegen der Verdachtsdiagnose eines sogenannten Asthma-COPD-Overlap Syndroms. Aus Leitliniensicht besteht hier ein Evidenzvakuum. Die Frage, ob und wann das ICS abgesetzt werden soll, ist somit eine individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes bei medizinischer Kenntnis des Einzelfalls. Dies wird von GSK im Studienprotokoll widerspiegelt, indem ICS bei entsprechender Prüfarzteinschätzung a) als Begleitmedikation prinzipiell jedoch nur in stabiler Dosierung beibehalten werden konnte und b) Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, die belegen, dass eine ICS-Begleitmedikation bei diesen nicht/wenig-exazerbierenden Patienten keinen Einfluss auf die Studienergebnisse hatte (vergl. Modul 4.3.1.3.2).

Die Behandlungsrealität in Deutschland spiegelt diese Sichtweise ebenfalls wieder, dass viele Patienten auch in Abwesenheit einer gehäuften Exazerbationshistorie im vorangegangenen Jahr trotzdem weiterhin ICS erhalten, weil es aus Leitliniensicht zur Frage der Voraussetzungen für ein sinnvolles Absetzen von ICS eine Evidenzvakuum besteht und die behandelnden Ärzte deshalb gemäß einer individuellen medizinischen Einschätzung des Patienten die COPD-Erhaltungstherapie auswählen.

Endpunkte

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

Endpunkt	Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt
Mortalität	
• Tödliche unerwünschte Ereignisse	ja
Morbidität	
• TDI	ja
• Notfallmedikation	ja
• COPD Exazerbation	ja
• FEV ₁ Responder zum MCID 100ml	ja
• Körperliche Belastbarkeit	nein ¹
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• SGRQ	ja
Unerwünschte Ereignisse	ja

Studientypen:

- Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs)

Studiendauer:

- Mindestdauer: 24 Wochen

Fragestellung für indirekte Vergleiche

Seit November 2013 ist in Deutschland erstmals eine Fixdosiskombination aus zwei langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA und LABA) unter dem Handelsnamen Ultibro[®] für die Behandlung der stabilen COPD verfügbar. Am 08.05.2014 hat der G-BA folgenden Beschluss dazu erlassen (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe II
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit CPOD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

¹ Es wurden dazu in den drei Dossier-relevanten Studien keine Daten erhoben

- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr

Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Anoro[®] und die Einordnung im Therapiegebiet auch den Stellenwert im Vergleich zu Ultibro[®] darzulegen. In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] durchgeführt – mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium und Placebo als Brückenkomparatoren.

Daher wird im Rahmen des Dossiers zusätzlich noch folgende Fragestellung untersucht:

Was ist der Zusatznutzen von Anoro[®] im Vergleich zu QVA149 bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD im Hinblick auf SGRQ, TDI, Notfallmedikation und FEV₁ (Talspiegel)?

In Ermangelung von direkt vergleichenden Studien wird hierzu ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, weitere Einzelheiten zur Methodik des adjustierten indirekten Vergleichs finden sich im Abschnitt 4.2.5.6.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien

E1	<p>Patientenpopulation:</p> <p>Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (die gemäß Zulassung zur Behandlung mit Anoro[®] in Frage kommende Patientenpopulation)</p> <p>Die zugelassene Indikation lautet:</p> <p>ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Anoro[®]</p>
E2	<p>Intervention:</p> <p>Umeclidiniumbromid/Vilanterol 62,5/25 Mikrogramm</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoffkombination ist die Wirkstoffkombination, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen • Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“ <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung ist die vom G-BA bestimmte Zweckmäßige Vergleichstherapie (²Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).</p>
E4	<p>Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien</p> <p>Mortalität</p> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transition Dyspnea Index (TDI)

	<ul style="list-style-type: none"> • Notfallmedikation • COPD Exazerbationen • FEV₁ <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p> <p>Details zur konkreten Operationalisierung der Endpunkte in den Studien finden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.</p>
E5	<p>Studientyp:</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</p> <p>Begründung: ‚Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).</p>
E6	<p>Studiendauer:</p> <p>Mindestens 24 Wochen (⁸Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)</p>
E7	<p>Vollpublikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar</p> <p>Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>

Ausschlusskriterien

A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Selektion randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zu COPD für den indirekten Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg mit QVA149 wurden die folgenden Kriterien verwendet.

Tabelle 4-5: Kriterien für die Selektion von Studien für den systematischen Literaturreview zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien bei COPD-Patienten für den indirekten Vergleich zwischen einer Behandlung mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und einer Behandlung mit QVA149 (Einschlusskriterien)

Einschlusskriterien	
E1	<p>Population:</p> <p>Erwachsene Patienten mit COPD, definiert nach den GOLD-Leitlinien (d. h. nicht vollständig reversible Verengung der Atemwege)</p> <p>Studien, die Asthmapatienten und COPD-Patienten einschließen und Daten für COPD-Patienten separat angeben</p> <p>Studien, die Erwachsene und Kinder einschließen und Daten für Erwachsene separat angeben</p>
E2	<p>Intervention:</p> <p>LABA + LAMA-Kombinationen: UMEC/VI 62,5/25 mcg QD und QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 mcg QD)</p> <p>Die oben aufgeführten Medikamente oder Kombinationen, die mit einem beliebigen Inhalationsgerät angewendet wurden.</p>
E3	<p>Komparator:</p> <p>Studien, die interessierende Interventionen (siehe oben) mit Tiotropium oder Placebo oder miteinander vergleichen.</p>
E4	<p>Outcomes:</p> <p>Studien, die über Ergebnisse für mindestens einen der folgenden Outcomes berichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Änderung im SGRQ Gesamtscore - Mittelwert für den TDI Focal Score - Verwendung einer Notfallmedikation - Mittlere Änderung des FEV₁ (Talspiegel)

E5	Studiendesign: Randomisierte kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen
----	--

Tabelle 4-6: Kriterien für die Selektion von Studien für den systematischen Literaturreview zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien bei COPD-Patienten für den indirekten Vergleich zwischen einer Behandlung mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und einer Behandlung mit QVA149 (Ausschlusskriterien)

Ausschlusskriterien	
A1	Sprache: Nicht auf Deutsch oder Englisch veröffentlicht
A2	Verfügbarkeit: keine Publikation und/oder Ergebnisse verfügbar
A3	Duplikat
A4	Vor 2009 veröffentlichtes Konferenz-Abstract

Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E5 nicht erfüllten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Eine Literaturrecherche zur Kombination der Substanzen Umeclidinium plus Vilanterol wurde am 19.04.2014 durchgeführt, beim Host DIMDI im Kommandomodus. Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, NHS Economic Database, Health Technology Assessment Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (Zeitsegment ME60), sowie Embase (Zeitsegment EM74)/Embase Alert. Gesucht wurde nach beiden Substanzen mit Synonymen, anschließend wurden beide Treffermengen mit AND verknüpft. Eine zusätzliche Suche erfolgte nach den Handelsnamen der Kombination. Da die Trefferzahl überschaubar blieb, wurde die Ergebnismenge nicht weiter eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien bei COPD-Patienten wurden folgende Datenbanken durchsucht:

- Medline und Medline-in-Progress (mit Ovid)
- EMBASE (mit Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) vom University of York Centre for Reviews and Dissemination
- Health Technology Assessment Database (HTA) am University of York Centre for Reviews and Dissemination

Die Suche wurde am 16. April 2014 in jeder Datenbank einzeln durchgeführt, wobei die vom British Medical Journal (BMJ) Evidence Centre veröffentlichten Suchfilter für randomisierte kontrollierte Studien verwendet wurden².

Die Suchstrategie wird im Appendix 4-A2 dargestellt

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

² BMJ Evidence Centre. Available on: <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>. (Accessed on April 12, 2014)

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Öffentlich zugängliche Studienregister wurden nach laufenden sowie abgeschlossenen Studien zur Kombination Umeclidinium/Vilanterol durchsucht. Folgende Studienregister wurden in die Suche einbezogen: clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Pharmnet.Bund.

Die Suche erfolgte einerseits mit einer Verknüpfung der Begriffe „Umeclidinium“ (und Synonyme) und „Vilanterol“ (und Synonyme), andererseits mit Suchbegriffen für die Kombination. Da in den Registern International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Pharmnet.Bund die Suchmöglichkeiten eingeschränkt sind, musste die Recherche nach der Verknüpfung von „Umeclidinium“ und „Vilanterol“ in mehrere Suchschritte unterteilt werden, um auch die Synonyme zu berücksichtigen. Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

Die Treffer der verschiedenen Suchschritte für ein Studienregister überschneiden sich teilweise; jeweils am Ende der Suche für ein bestimmtes Studienregister wird die Anzahl der gefundenen Unikate angegeben. Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zur Identifizierung (laufender und abgeschlossener) randomisierter kontrollierter Studien bei COPD-Patienten wurden folgende Studienregister durchsucht:

- Klinisches Studienregister der US National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation (WHO ICTRP)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

- Current Controlled Trials
- The International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)
- NIHR Health Technology Assessment (NIHR HTA)

Die Studienregister wurden zwischen dem 14. April 2014 und dem 18. April 2014 durchsucht. Die Suchen wurden separat in jedem Register durchgeführt und sind im Anhang 4-B2 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die initiale Suche in den Registern basierte auf Titel und Abstract. Die Sichtung wurde von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander durchgeführt, basierend auf den vorgegebenen Einschluss- und Ausschlusskriterien für indirekte Vergleiche im Hinblick auf Population (E1), Intervention (E2), Komparator(en) (E3) und Studiendesign (E5), die in Abschnitt 4.2.2 angegeben sind. In der ersten Phase der Sichtung wurden die Studien nicht auf Grundlage der Outcomes (E4) ausgewählt.

Bei fehlender Übereinstimmung bezüglich der endgültigen Entscheidung (d. h. Ein- oder Ausschluss) versuchten die Wissenschaftler, selbst einen Konsens herzustellen, oder holten den Rat eines dritten unabhängigen Wissenschaftlers ein. Anschließend wurden Volltextartikel nach derselben Vorgehensweise und denselben oben beschriebenen Kriterien gesichtet. In diesem Stadium des Prozesses wurden Studien, wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, basierend auf den Outcomes ausgewählt.

Zudem wurden alle in der zweiten Phase des Sichtungsprozesses ausgeschlossenen Studien oder Registrierungen in Anhang 4-C2 (für die Suche in Datenbanken) und in Anhang 4-D2 (für die Suche in Registern) zusammen mit dem Ausschlussgrund aufgeführt.

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 4F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Patientencharakteristika dargestellt.

- Alter

⁴ 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.

⁵ 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.

- Geschlecht
- BMI
- Raucherstatus: Aktuelle Raucher, Packungsjahre
- Lungenfunktion (FEV₁): Pre-Bronchodilatator, Post-Salbutamol
- Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterium)
- COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening
- Dauer der COPD Erkrankung in Jahren
- Begleitmedikation: ICS zur Baseline
- Aktuelle Komorbiditäten: Alle med. Kriterien; Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- MMRC (modified Medical Research Council dyspnoe scale) (⁹Hsu et al. 2013)

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-7: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Mortalität	
<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit
Morbidität	
<ul style="list-style-type: none"> • TDI • Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) • Studientage ohne Notfallbehandlung • COPD Exazerbationen • FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 • Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168 • FEV₁ Responder: 	<ul style="list-style-type: none"> • Klassische Auswertung und Responderrate • Klassische Auswertung • Klassische Auswertung • Häufigkeiten • Klassische Auswertung • Klassische Auswertung • Responderrate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<ul style="list-style-type: none"> • SGRQ 	<ul style="list-style-type: none"> • Klassische Auswertung und Responderrate
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeiten • Häufigkeiten • Häufigkeiten • Häufigkeiten

Mortalität

Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit Prüfplan/SAP wurde Folgendes analysiert (¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012; ¹²GlaxoSmithKline 2013):

- Anzahl an Todesfällen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation und dem Ende der Follow-Up Phase

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

Morbidität

Transition Dyspnea Index (TDI)

Der TDI wird in der Regel in Kombination mit dem Baseline Dyspnoe Index, BDI angewendet und ist ein multilingual validierter Fragebogen um Dyspnoe-Symptome bei COPD-Patienten zu erfassen (¹³Mahler, Witek Jr 2005). Der Fragebogen wird vom Interviewer erhoben und erfragt rückblickend die Symptome des Patienten über einen Zeitraum von 2 Wochen. Im Rahmen des Studienprotokolls wurde der Fragebogen in immer größer werdenden Abständen erfasst. Dyspnoe ist eine Operationalisierung für den Patientenrelevanten Endpunkt Morbidität. (¹⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Der TDI wiederum stellt eine validierte Methode dar, um Dyspnoe zu messen und wurde sowohl von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als auch vom G-BA als geeignet anerkannt (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012; ¹⁶Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012). Die Wahl des BDI/TDI als validiertes Mittel zur Bestimmung der Dyspnoe wurde GSK ebenfalls im Rahmen eines Scientific Advice mit dem CHMP bestätigt (siehe Frage 8) (¹⁷European Medicines Agency (EMA) 2010).

Als klinisch signifikanter, vom Patienten erfahrbarer Unterschied („minimal clinically important difference“, MCID) wird beim TDI eine Veränderung >1 gegenüber dem patientenindividuellen Ausgangswert angenommen (¹³Mahler, Witek Jr 2005; ⁶Jones et al. 2014). Deshalb es ebenfalls möglich Responderanalysen mit dem Schwellenwert zu einer Veränderung >1 durchzuführen Dies wurde auch vom IQWiG bei seiner Evaluation des Ultibro dossiers so angewendet (¹⁸Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014).

Für diesen Endpunkt wurde innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedliche Operationalisierung verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Notfallmedikation

In der deutschsprachigen NVL, in internationalen Leitlinien wie auch gemäß der Studienprotokolle der eingereichten RCTs erhält jeder COPD-Patient ein Notfallspray mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator (z.B. Salbutamol), das vom COPD-Patienten selbstständig eingenommen wird sobald er/sie deutliche Beeinträchtigung im Alltagsleben bemerkt. Der Gebrauch von Notfallmedikation wird vom Studiendesign in keiner Weise reglementiert; der Patient trägt dieses Notfallspray stets bei sich und entscheidet selbst über Zeitpunkt und Menge der Medikamentengabe als direktem Spiegel der aktuellen Symptomatik. Der Verbrauch von Notfallmedikation bei COPD wird als Maß die Symptombelastung angesehen, unter der ein Patient leidet (¹⁹Leidy, Wyrwich 2005). Die Anwendung der Notfallmedikation reflektiert die Symptome und

darf deshalb als relevanter klinischer Endpunkt angesehen werden (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012).

Validierte Fragebogen wie z.B. der oben zitierte TDI hat eine Recall-Zeit von 2 Wochen (²⁰Mahler et al. 1984) und wird im Studiendesign bei RCTs üblicherweise bei Studienvisiten im Abstand von 4-6 Wochen erhoben. Damit bleibt ein beträchtlicher Teil der Studiendauer, der mit Fragebögen nicht erfasst wird. Ob dies klinisch relevant ist oder nicht kann an Hand der aktuellen Literatur nicht abschließend beurteilt werden. Möglicherweise stellt die ergänzende Darstellung der Anwendung von kurzwirksamer Notfallmedikation anhand von täglich auszufüllenden Patiententagebüchern zumindest eine sinnvolle, weil kontinuierliche Ergänzung der Patienten-bezogenen Symptomatik dar.

In der COPD hat der G-BA Notfallmedikation in der Vergangenheit unter den Patienten-relevanten Punkten diskutiert, die vorgelegten Daten jedoch aus methodischen Mängeln heraus abgelehnt (²¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Beim Asthma bronchiale hat der G-BA die Anwendung von Notfallmedikation bereits als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008). Dabei wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von 0,1 Inhalation/Tag bereits als „fraglich relevant“ beschrieben, so dass im Folgenden die untere Relevanzschwelle bei >0,1 Inhalation/Tag angenommen wird.

Bei der Auswertung des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation werden Tage, an denen gar keine Notfallmedikation verwendet wurde, von solchen unterschieden, an denen eine beliebige Menge an Notfallmedikation inhaliert wurde. Dieser Auswertung zu Grunde lag das Ziel, „symptomarme Tage“ ergänzend so darzustellen, wie sie unmittelbar durch den Patienten in der jeweiligen Situation bewertet werden und nicht ausschließlich auf retrospektive Erfassungen mittels Fragebögen angewiesen zu sein. Die Notfallmedikation kann auf zwei unterschiedliche Weisen dargestellt werden:

- Zum einen wurde die **Anzahl der verwendeten Inhalationen** dargestellt. Dies erfolgt in der Auswertung „Inhalationen pro Tag“,
- Zum anderen kann die **Anzahl der Tage gemessen werden, an denen gar kein Notfallmedikation angewendet wurde** („Anzahl Tage ohne / mit Notfallmedikation“).

Somit stellen folgenden Endpunkte eine Operationalisierung der Notfallmedikation dar:

- **Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)**

- **Studientage ohne Notfallmedikation**

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. In allen drei Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wird als Notfallbehandlung Salmeterol erfasst (Salmeterol wird auch als Albuterol bezeichnet. Im weiteren Verlauf dieses Dokumentes wird zur Vereinfachung nur die Bezeichnung „Salmeterol“ verwendet). Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.3 beschrieben. Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

Im Unterschied zu validierten Fragebögen (TDI, SGRQ), bei denen der MCID definiert werden musste, gibt es für die direkt erfahrbaren Endpunkte wie Exazerbationen und die Anwendung von Notfallmedikation durch den Patienten keine Festlegung auf einen MCID (²²Jones et al. 2013).

Das methodisch Besondere an dem Endpunkt „Notfallmedikation“ ist, dass die Entscheidung zur Anwendung der Notfallmedikation unmittelbar (in der Situation selbst) durch den Patienten getroffen und tagesaktuell dokumentiert wird. Bei anderen, ebenfalls berichteten Fragebogen-basierten Morbiditätsendpunkten (z.B. TDI), werden Daten retrospektiv aus der Erinnerung der Patienten heraus vom Untersucher dokumentiert und erfolgen innerhalb des Studiendesigns in zeitlichen Abständen, die größer sind als die in der Validierung angegebenen Recall-Zeiten (z.B. beim TDI: 2 Wochen). Während der Endpunkt „Tage ohne Notfallmedikation“ die Anzahl von symptomarmen Tagen kontinuierlich während der Studiendauer darstellt, misst z.B. der TDI exemplarisch das Ausmaß eines einzelnen wichtigen Symptoms, der Luftnot. Die beiden Endpunkte messen somit durchaus ähnliche aber nicht vollständig gleiche Bestandteile der Morbidität. Der Endpunkt Notfallmedikation stellt deshalb einen eigenständigen, wichtigen Patienten-relevanten Endpunkt innerhalb der Morbidität dar.

COPD Exazerbationen

Eine COPD Exazerbation ist eine akute Verschlechterung des Krankheitszustandes, die über die sonst übliche Variabilität der Symptomatik hinaus geht (²³Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014). Die Kriterien einer Exazerbation sind bislang unscharf formuliert und werden in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert, was die Vergleichbarkeit von Daten wiederum erheblich erschwert (⁶Jones et al. 2014; ⁵Cazzola et al. 2008).

Orientierend können Exazerbationen in 3 Gruppen eingeteilt werden: Die milde Exazerbation kann mit der üblichen Medikation erfolgreich behandelt werden, die mittelschwere Exazerbation erfordert die Therapieumstellung auf Antibiotika und/oder orale Steroide, während die schwere Exazerbation eine stationäre Aufnahme erfordert. Unabhängig davon wird jede letale Exazerbation als schwer charakterisiert (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012). Ein Auftreten von gehäuften Exazerbationen ist ein prognostisch schlechtes Kriterium bei der COPD (vergl. Modul 3.1). Der G-BA hat Exazerbationen als Patienten-relevanten Endpunkt für Morbidität bezeichnet (²⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). In seiner Beurteilung zu Aclidinium hat das IQWiG - in Anlehnung an die gängige wissenschaftliche Meinung - eine Studiendauer von mind. 1 Jahr gefordert, um überhaupt eine belastbare Aussage zur Exazerbationsprophylaxe machen zu können (²⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012).

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

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Anzahl an Patienten mit mind. einer moderaten oder schweren Exazerbation

Die Berechnung einer jährlichen Exazerbationsrate war anhand der Studiendaten nicht möglich, da bis zum Inkrafttreten von Amendment 2 zum Prüfplan Patienten mit moderater oder schwerer Exazerbation aus der Studie auszuschließen waren.

Ab wann eine Änderung der Exazerbationshäufigkeit als klinisch relevant anzusehen ist, ist bis dato ebenfalls nicht festgelegt (vergl. Abschnitt „Notfallmedikation“) (⁶Jones et al. 2014). Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.5 beschrieben.

Lungenfunktion (FEV₁)

Die Bestimmung des forcierten expiratorischen Volumens nach 1 Sekunde (FEV₁) bei COPD-Patienten ist nicht nur ein wesentlicher Teil der Diagnosestellung und Schweregradeinteilung der COPD, sondern auch ein gut reproduzierbarer und weltweit

am häufigsten angewendeter Parameter. Primärer Endpunkt der Studien ist jeweils der FEV₁-Wert am Ende der 6-monatigen Studie, i.e. Tag 169.

Die These, dass FEV₁-Werte über ihre eigentliche Rolle als Surrogatparameter hinaus auch selbst Patienten-relevant sind, wird von einigen Autoren postuliert durch Korrelation mit anderen, anerkannten Patienten-relevanten Endpunkte wie Lebensqualität, Dyspnoe und Exazerbationen (²⁶Westwood et al. 2011; ²⁷Jones et al. 2011). Eine belastbare Validierung dieser Hypothese gibt es derzeit nicht. Der pU reicht deshalb eine systematische Recherche ein (Vergl. Modul 4.5.4)

Die folgenden Endpunkte stellen eine Operationalisierung des FEV₁ dar:

- **FEV₁ (Talspiegel)**

Der Talspiegel-FEV₁ misst die Bronchialerweiterung erst am Ende der Wirkungsdauer und unmittelbar vor der erneuten Medikamentengabe. In der Guideline der europäischen Zulassungsbehörde EMA zur klinischen Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung der COPD wird der FEV₁ (Talspiegel) deshalb als der präferierte Studienendpunkt angegeben (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012). Außerdem wurde der FEV₁ als Maß zur Bestimmung der Lungenfunktion für das vorliegende Studienprogramm im Rahmen eines Scientific Advice vom CHMP bestätigt (siehe Frage 7) (¹⁷European Medicines Agency (EMA) 2010).

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

- **Gewichteter mittlerer FEV₁**

Der gewichtete mittlere FEV₁-Wert (gm FEV₁) ist Ergebnis einer seriellen Messung des FEV₁ zum angegebenen Untersuchungszeitraum. gm FEV₁ wird berichtet, um ein Tagesprofil abzubilden und die Wirksamkeit über den gesamten Zeitraum zwischen der vergangenen und der neuen Medikamentengabe darzustellen.

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.7 beschrieben.

- **FEV₁ Responder**

Nicht jeder statistisch signifikante Unterschied (p<0,05) in einer klinischen Studie ist automatisch auch vom Patienten erfahrbar und klinisch relevant. Deshalb

wurden für verschiedene häufig in Studien verwendeten Endpunkte Schwellenwerte festgelegt, ab denen auch ein klinisch relevanten Unterschied angenommen werden darf - sofern die Daten gleichzeitig auch statistisch signifikant sind ($p < 0,05$) (⁶Jones et al. 2014). In der Fachliteratur wird hier von einem „minimal important clinical difference“ (MCID) gesprochen, der aussagt, ob eine statistisch signifikante Differenz aus vom Patienten erfahrbar und klinisch relevant anzusehen ist. Bezogen auf den FEV₁-Wert liegt der MCID bei 100ml (⁶Jones et al. 2014).

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.8 beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ebenfalls ein vom G-BA benannter patientenrelevanter Endpunkt (²⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

SGRQ

Der St. George`s Respiratory Quality of Life questionnaire (SGRQ) wird als Operationalisierung des Endpunktes gesundheitspezifische Lebensqualität zur Anwendung in klinischen Studien von der EMA empfohlen (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012). Das IQWiG hat den SGRQ bei der Nutzenbewertung von Tiotropium als patientenrelevant anerkannt (¹⁶Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012).

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

Neben der statistischen Signifikanz ist es auch beim SGRQ möglich eine Schwelle für klinische Relevanz zu benennen. Sie wird angenommen, sobald sich der Summenwert im SGRQ gegenüber dem Ausgangswert individuellen um ≥ 4 Punkte verbessert (⁶Jones et al. 2014).

Für die Analyse werden deshalb das Gesamtergebnis des SGRQ und die Anzahl von SGRQ Respondern verwendet. Patienten gelten als SGRQ Responder, wenn die über alle Messungen angegebenen Veränderungen einen Unterschied im SGRQ-Ergebnis von mindestens 4 Punkten ergeben, da dies als kleinste klinisch relevante Änderung angesehen wird, d. h. ab einem Abfall von 4 Punkten ist von einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitsstatus auszugehen

Für dieses Dossier wurden analysiert:

- Gesamtpunktzahl zum Tag 168
- Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um ≥ 4 Punkte in der Gesamtpunktzahl

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.9 beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Zu unterscheiden sind dabei a) unerwünschte Ereignisse an sich während b) die schweren unerwünschten Ereignisse zusätzlich separat dargestellt werden. Die folgenden Sicherheitsendpunkte werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- **Unerwünschte Ereignisse**
- **Schwere unerwünschte Ereignisse**
- **Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**
- **Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Für diese Endpunkte wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Eine Ausnahme stellt jedoch der Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dar. Zwischen den Studien wurden unterschiedliche Ereignisse von besonderem Interesse erhoben (vgl. Tabelle 4-8)

Tabelle 4-8: Übersicht: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

	Studie DB2113360	Studie DB2113374	Studie ZEP117115
--	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Long-QT-Syndrom	•	•	
Herzrhythmusstörung	•	•	•
Herzinsuffizienz	•	•	•
Kardiale Ischämie	•	•	•
Bluthochdruck	•	•	
Plötzlicher Herztod	•	•	
Schlaganfall	•	•	•
Effekt auf den Blutzucker	•	•	
Effekt auf die Kalium-Homöostase	•	•	
Tremor	•	•	
Harnretention	•	•	
Okulare Effekte	•	•	
Erkrankungen der Gallenblase	•	•	
Pneumonie	•	•	•
Infektion der unteren Atemwege			•
Darmobstruktion	•	•	
Anticholinerge Syndrome	•	•	

Weitere Details zur Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse, sind in den Kapiteln 4.3.1.3.1.10 bis 4.3.1.3.1.14 beschrieben.

Folgende Endpunkte waren in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 vorhanden, wurden jedoch nicht im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-9: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte

Endpunkt	Begründung, warum Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
DB2113360, DB2113374 und ZEP117115	
Gewichteter mittlerer FEV ₁ und FEV ₁ (Talspiegel) während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation für alle anderen Studienzeitpunkte	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Zeit bis zum Ansprechen auf die Behandlung, gemessen als ein Anstieg des FEV ₁ um 100ml gegenüber der Baseline im Zeitraum von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.

Anteil Patienten mit einem Anstieg des FEV ₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200 ml gegenüber der Baseline zu jedem beliebigem Zeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zum Studienvisit V2 (Tag 1).	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Serielle FEV ₁ Messung zu jedem Studienzeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Peak FEV ₁ Messung während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Serielle FVC und FVC (Talspiegel) Messung	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Morning PEF	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Präferenz des Patienten für einen der beiden eingesetzten Inhalatoren	Nicht direkt patientenrelevant
Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation.	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck).	Nicht direkt patientenrelevant
12-Kanal EKG Parameter	Nicht direkt patientenrelevant
DB2113360 und DB2113374	
SOBDA Score und SOBDA Responder	Nicht direkt patientenrelevant
EQ-5D Health Outcome Assessment	Dieser Endpunkt wird bereits durch andere Endpunkte adäquat abgedeckt.
COPD Assessment Test (CAT)	Dieser Endpunkt wurde nicht im Dossier dargestellt, da das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. In der Studie DB2113360 wurden 668 von 846 Patienten und in der Studie DB2113374 658 von 872 Patienten zum Tag 168 berücksichtigt. Dies bedeutet, dass wesentlich mehr als 5% der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.
Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung	Nicht direkt patientenrelevant
Laborchemie und hämatologische Parameter	Nicht direkt patientenrelevant

Hierarchisches Testen

Um die Vielzahl der Vergleiche von Behandlungsarmen berücksichtigen zu können, wurde in den Studien DB2113360 und DB2113374 (²⁹GlaxoSmithKline 2013; ³⁰GlaxoSmithKline 2013; ¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012) eine Closed-Test-Prozedur angewendet. Hierbei ist die statistische Inferenz abhängig von der statistischen Signifikanz, die bei den vorangegangenen Tests in der vordefinierten Hierarchie erreicht wurde.

In der Studie DB2113360 wurde für die Endpunkte FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ Vergleiche in folgende hierarchische Ordnung durchgeführt:

FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169

- Test 1: UMEC/VI 125/25 mcg vs. TIO
- Test 2: UMEC/VI 125/25 mcg vs. VI 25 mcg

Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168

- Test 3: UMEC/VI 125/25 mcg vs. TIO
- Test 4: UMEC/VI 125/25 mcg vs. VI 25 mcg

FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169

- Test 5: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. TIO
- Test 6: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. VI 25 mcg

Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168

- Test 7: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. TIO
- Test 8: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. VI 25 mcg

In der Studie DB2113374 wurde für die Endpunkte FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ Vergleiche in folgende hierarchische Ordnung durchgeführt:

FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169

- Test 1: UMEC/VI 125/25 mcg vs. TIO
- Test 2: UMEC/VI 125/25 mcg vs. UMEC 125 mcg

Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168

- Test 3: UMEC/VI 125/25 mcg vs. TIO
- Test 4: UMEC/VI 125/25 mcg vs. UMEC 125 mcg

FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169

- Test 5: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. TIO
- Test 6: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. UMEC 125 mcg

Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168

- Test 7: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. TIO
- Test 8: UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. UMEC 125 mcg

In der Studie ZEP117115 wurde kein hierarchisches Testen durchgeführt.

Die Ergebnisse der hierarchischen Closed-Test-Prozedur aus den Einzelstudien werden sorgfältig dokumentiert, gehen aber nicht in die Metaanalyse mit ein. D.h. in der Meta-Analyse wird keine hierarchische Closed-Test-Prozedur durchgeführt. Durch dieses Vorgehen soll eine maximale Transparenz aller im Studienprogramm gewonnenen Daten gewährleistet werden.

Dieses Vorgehen für die metaanalytische Zusammenfassung von Studienergebnissen, die in den Einzelstudien aus einer hierarchischen Closed-Test-Prozedur stammen, wurde vom G-BA in dem Beratungsgespräch vom 02.10.2013 festgelegt (²⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

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 Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Meta-Analysen wurden für alle ausgewählten Endpunkte aus den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 mit der Software Comprehensive Meta Analysis (CMA) Version 2.2.064 durchgeführt. Sofern berichtet, wurden die angegebenen Ergebnisse aus Intention-to-treat Analysen zusammengefasst. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten.

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik überprüft. War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d.h. $p > 0,1$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Dieses Vorgehen wird für alle Fälle außer bei hoher Modell-Heterogenität angewandt.

Für kontinuierliche Endpunkte wurden die Differenz der LS-Mittelwerte und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall als Schätzer für die Effektstärke berechnet. Die Meta-Analyse wurde basierend auf den LS-Mittelwerten ($LSMean_1$, $LSMean_2$), Stichprobengrößen N_1 und N_2 beider Behandlungsarme und dem p-Wert (pWert) durchgeführt. Die Differenz der LS-Mittelwerte (Diff) und der entsprechende Standardfehler (DiffSE), der für die Berechnung des 95% Konfidenzintervall benötigt wird, sind folgendermaßen definiert:

$$\text{Diff} = \text{LSMean}_1 - \text{LSMean}_2$$

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

$$\text{DiffSE} = \frac{\text{Diff}}{t}$$

mit $t = \text{Abs}(t \text{ für } p, df)$

$$p = \frac{\text{pWert}}{\text{Anzahl der Studien}}$$

$$df = N_{\text{Gesamt}} - 2$$

Gegebenenfalls wurde das standardisierte Hedges'g und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall berechnet. Die Software CMA berechnet das standardisierte Hedges' g (g), indem es die standardisierte Differenz der LS-Mittelwerte (StdDiff) mit einem Korrekturfaktor (j) multipliziert.

$$g = \text{StdDiff} * j$$

$$\text{mit StdDiff} = t / \left(\sqrt{\frac{(2 * N_1 * N_2) / (N_1 + N_2)}{\sqrt{2}}} \right)$$

$$j = 1 - \left(\frac{3}{4 * df - 1} \right)$$

$$df = N_{\text{gesamt}} - 2$$

Der standardisierte Standardfehler (StdDiffSE), der für die Berechnung des 95% Konfidenzintervall des Hedges' g (g) benötigt wird, ist folgendermaßen definiert:

$$\text{StdDiffSE} = \sqrt{\left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} + \frac{\text{StdDiff}^2}{2 * (N_1 + N_2)} \right)}$$

Die entsprechende Varianz (Var(g)) mit Standardfehler (StdErr(g)) ist folgendermaßen definiert:

$$\mathbf{StdErr(g) = StdErr(StdDiff) * j}$$

$$\mathbf{Var(g) = StdErr(StdDiff)^2}$$

Abweichungen zwischen den 95% Konfidenzintervallen, die in den Ergebnistabellen (Abschnitt 4.3.1.3) dargestellt sind, und den 95% Konfidenzintervallen, die aus der Meta-Analyse resultieren, lassen sich auf Rundungsfehler und auf die Neuberechnung der 95% Konfidenzintervalle basierend auf der t-Verteilung im Rahmen der Meta-Analyse zurückführen.

Der Therapieeffekt für dichotome Endpunkte wurde anhand des Odds Ratios, der absoluten Risiko Reduktion und des relativen Risikos und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen zusammengefasst. Bei den Subgruppenanalysen wurde sich auf das relative Risiko als Effektmaß beschränkt.

Die Meta-Analyse mit dem Odds Ratio als Effektmaß wurde basierend auf dem Odds Ratio und dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall durchgeführt. Die Software CMA berechnet ein symmetrisches 95% Konfidenzintervall für das Odds Ratio basierend auf einem logarithmierten Odds Ratio und einem logarithmierten Standardfehler (LogOddsSE):

$$\mathbf{LogOddsSE = \left(\frac{\mathbf{Log(ObereGrenze) - Log(UntereGrenze)}}{2} \right) / 1.960}$$

Des Weiteren führt die Software CMA einen Test durch, der auf Odds Ratio=1 testet.

Die Meta-Analyse mit der absoluten Risiko Reduktion als Effektmaß wurde basierend auf der absoluten Risiko Reduktion und dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall durchgeführt. Die Software CMA berechnet ein symmetrisches 95% Konfidenzintervall für die absoluten Risiko Reduktion basierend auf einer logarithmierten absoluten Risiko Reduktion und einem logarithmierten Standardfehler (LogRiskDiffSE):

$$\text{LogRiskDiffSE} = \left(\frac{\text{Log(ObereGrenze)} - \text{Log(UntereGrenze)}}{2} \right) / 1.960$$

Des Weiteren führt die Software CMA einen Test durch, der auf absolute Risiko Reduktion=0 testet.

Die Meta-Analyse mit dem relativen Risiko als Effektmaß wurde basierend auf dem relativen Risiko und dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall durchgeführt. Die Software CMA berechnet ein symmetrisches 95% Konfidenzintervall für das relative Risiko basierend auf einem logarithmierten relativen Risiko und einem logarithmierten Standardfehler (LogRiskSE):

$$\text{LogRiskSE} = \left(\frac{\text{Log(ObereGrenze)} - \text{Log(UntereGrenze)}}{2} \right) / 1.960$$

Des Weiteren führt die Software CMA ein Test durch, der auf relatives Risiko=1 testet.

Abweichungen zwischen den 95% Konfidenzintervallen, die in den Ergebnistabellen (Abschnitt 4.3.1.3) dargestellt sind, und den 95% Konfidenzintervallen, die aus der Meta-Analyse resultieren, lassen sich auf Rundungsfehler und auf die Verwendung des Logarithmus zurückführen.

Ein Problem in Meta-Analysen bei dichotomen Endpunkten ist das Vorhandensein von Nullzellen. Das bedeutet, dass zu einer Beobachtung keine Ereignisse vorliegen. Das Odds Ratio als auch das relative Risiko können hier nicht berechnet werden. Damit die Durchführung einer Meta-Analyse mit den Effektmaßen Odds Ratio und relatives Risiko trotzdem möglich ist, wird bei Auftreten von Nullzellen gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Nullzelle addiert.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse (Effektschätzer und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall) werden grafisch mittels Forest Plot dargestellt. Aus dieser grafischen Darstellung sind sowohl die Einzelergebnisse der Studien als auch die jeweiligen gepoolten Schätzer abzulesen. Die Abbildungen zu den Meta-Analysen werden in englischer Sprache mit der Software CMA erzeugt. Technisch ist es hier nicht möglich feststehende Beschriftungen innerhalb der Abbildung zu ändern. Deshalb sind diese Beschriftungen nicht einheitlich in deutscher Sprache.

Im Folgenden wird für die Beschriftungen in englischer Sprache eine deutsche Übersetzung aufgeführt. Es ist zu beachten, dass sich die Abbildungen zu den Meta-Analysen für kontinuierliche und dichotome Endpunkt unterscheiden.

Beschriftung der Abbildung bei kontinuierlichen Endpunkten

Beschriftung in englischer Sprache	Beschriftung in deutscher Sprache
Model	Modell
Study name	Studiename
Statistics for each study	Statistische Kenngrößen für jede Studie
Difference in means and 95% CI	Mittelwertdifferenz und 95% Konfidenzintervall
Difference in means	Mittelwertdifferenz
Standard error	Standardfehler
Variance	Varianz
Lower limit	Untere Grenze
Upper limit	Obere Grenze
p-Value	p-Wert
Random (random effects model)	Zufällig (Modell mit zufälligen Effekten)

Beschriftung der Abbildung bei dichotomen Endpunkten

Beschriftung in englischer Sprache	Beschriftung in deutscher Sprache
Model	Modell
Study name	Studiename
Statistics for each study	Statistische Kenngrößen für jede Studie
Odds ratio and 95% CI	Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall
Odds ratio	Odds Ratio
Risk difference and 95% CI	Absolute Risiko Reduktion und 95% Konfidenzintervall
Risk difference	Absolute Risiko Reduktion

Standard error	Standardfehler
Risk ratio and 95% CI	Relatives Risiko und 95% Konfidenzintervall
Risk ratio	Relatives Risiko
Lower limit	Untere Grenze
Upper limit	Obere Grenze
p-Value	p-Wert
Random (random effects model)	Zufällig (Modell mit zufälligen Effekten)

Meta-Analysen im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs

UMEC/VI 62,5/25 mcg wurde indirekt mit QVA149 verglichen, wobei zwei Brückenkomparatoren verwendet wurden: Placebo und Tiotropium 18 mcg.

Der erste Schritt vor der Durchführung des ITC war die Bestimmung der relativen Wirksamkeit von

- UMEC/VI 62,5/25 mcg versus Placebo
- QVA149 versus Placebo
- UMEC/VI 62,5/25 mcg versus Tiotropium 18 mcg
- QVA149 versus Tiotropium 18 mcg

Zuerst wurde der Unterschied zwischen der interessierenden Intervention und dem gemeinsamen Brückenkomparator bestimmt. Wenn aus mehr als einer Studie Daten zu einem dieser Ergebnisse angegeben wurden, wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten durchgeführt, um einen Schätzer für die relative Wirksamkeit zu erhalten.

Danach wurden zwei indirekte Behandlungsvergleiche (ITCs) durchgeführt, einer mit Placebo und einer mit Tiotropium 18 mcg als Brückenkomparator. Die Ergebnisse dieser ITCs wurden in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zusammengefasst, für die dieselbe Computer-Software verwendet wurde.

Verwendung von Computer-Software

Die Meta-Analysen wurden mit STATA unter Verwendung des Meta-Softwarepakets (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11) durchgeführt.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der einzelnen Studien oder ITCs (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle) werden zusammen mit den gepoolten Ergebnissen (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle), dem Cochran-Q-Wert, dem I^2 -Wert und der Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests dargestellt.

Die grafische Darstellung der Meta-Analyse wird in englischer Sprache mit der Software STATA erzeugt. Im Folgenden wird für die Beschriftungen in englischer Sprache eine deutsche Übersetzung aufgeführt.

Beschriftung in englischer Sprache	Beschriftung in deutscher Sprache
Study ID	Studien ID
ES (Effect Size) (95% CI)	ES (Effektgröße) (95% Konfidenzintervall)
% Weight	% Gewichtung
Overall (I-squared = 45.9%, p=0.158)	Gesamt (I^2 = 45,9%, p=0,158)
NOTE: Weights are from random effects analysis	HINWEIS: Die Gewichtung stammen aus einer Analyse mit zufälligen Effekten

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.

Es wurde in den Analyseplänen der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 (¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012; ¹²GlaxoSmithKline 2013) folgende Sensitivitätsanalysen geplant und für die Studienberichte (²⁹GlaxoSmithKline 2013; ³⁰GlaxoSmithKline 2013; ³²GlaxoSmithKline 2013) durchgeführt:

Untersuchung auf „Missing Data Patterns“

- **FEV₁ (Talspiegel)**

Um die fehlenden Werte des FEV₁ (Talspiegel) untersuchen zu können, werden die Patientenzahlen und Prozentangaben für jede Abbruchkohorte, welche wie folgt definiert sind, angegeben:

DB2113360 und DB2113374

1. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 2 ist
2. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 28 ist
3. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 56 ist
4. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 84 ist
5. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 112 ist
6. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 168 ist
7. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 169 ist

Darüber hinaus werden aus den Abbruchkohorten folgendermaßen „Flags“ gebildet:

Visite	Alle nachfolgende Messungen fehlen	Irgendeine nachfolgende Messung fehlt
Tag 2	Abbruchkohorte 1	Abbruchkohorte 2-7
Tag 28	Abbruchkohorte 1-2	Abbruchkohorte 3-7
Tag 56	Abbruchkohorte 1-3	Abbruchkohorte 4-7
Tag 84	Abbruchkohorte 1-4	Abbruchkohorte 5-7
Tag 112	Abbruchkohorte 1-5	Abbruchkohorte 6-7
Tag 168	Abbruchkohorte 1-6	Abbruchkohorte 7

ZEP117115

1. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 2 ist
2. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 28 ist
3. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 56 ist
4. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 84 ist
5. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 112 ist
6. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 140 ist
7. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 168 ist
8. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 169 ist

Darüber hinaus werden aus den Abbruchkohorten folgendermaßen „Flags“ gebildet:

Visite	Alle nachfolgende Messungen fehlen	Irgendeine nachfolgende Messung fehlt

Tag 2	Abbruchkohorte 1	Abbruchkohorte 2-8
Tag 28	Abbruchkohorte 1-2	Abbruchkohorte 3-8
Tag 56	Abbruchkohorte 1-3	Abbruchkohorte 4-8
Tag 84	Abbruchkohorte 1-4	Abbruchkohorte 5-8
Tag 112	Abbruchkohorte 1-5	Abbruchkohorte 6-8
Tag 140	Abbruchkohorte 1-6	Abbruchkohorte 7-8
Tag 168	Abbruchkohorte 1-7	Abbruchkohorte 8

Die Patientenzahlen und Prozentangaben für FEV₁ (Talspiegel) werden für jede Visite und jede Abbruchkohorte zusammengefasst dargestellt. Zusätzlich wird die rohe mittlere Veränderung des Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) gegenüber Baseline für jede Abbruchkohorte dargestellt.

Darüber hinaus werden die Patientenzahlen und die Prozentangaben der Patienten, für die irgendeine oder alle Messungen nicht vorhanden sind, berichtet. Des Weiteren wird die rohe mittlere Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber Baseline für alle Patienten, die irgendeine Messung oder alle Messungen nicht haben, dargestellt.

- **Gewichteter mittlerer FEV₁**

Um die fehlenden Werte von Gewichteter mittlerer FEV₁ untersuchen zu können, werden die Patientenzahlen und Prozentsätze für jede Abbruchkohorte, welche wie folgt definiert sind, angegeben:

DB2113360 und DB2113374

1. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 1 ist
2. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 28 ist*
3. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 84 ist
4. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 168 ist

Darüber hinaus werden aus den Abbruchkohorten folgendermaßen „Flags“ gebildet:

Visite	Alle nachfolgende Messungen fehlen	Irgendeine nachfolgende Messung fehlt
Tag 1	Abbruchkohorte 1	Abbruchkohorte 2-4
Tag 28	Abbruchkohorte 1-2	Abbruchkohorte 3-4
Tag 84	Abbruchkohorte 1-3	Abbruchkohorte 4
*Tag 28 wurde nicht, wie im Analyseplan beschrieben, für die Studienberichte der DB2113360 und DB2113374 ausgewertet.		

ZEP117115

1. Abbruchkohorte, deren letzte Messung am Tag 1 ist
2. Abbruchkohorte, deren letztes Messung am Tag 84 ist
3. Abbruchkohorte, deren letztes Messung am Tag 168 ist

Darüber hinaus werden aus den Abbruchkohorten folgendermaßen „Flags“ gebildet:

Visite	Alle nachfolgende Messungen fehlen	Irgendeine nachfolgende Messung fehlt
Tag 1	Abbruchkohorte 1	Abbruchkohorte 2-3
Tag 84	Abbruchkohorte 1-2	Abbruchkohorte 3

Die Patientenzahlen und Prozentsätze für Gewichteter mittlerer FEV₁ werden für jede Visite und jede Abbruchkohorte zusammengefasst dargestellt. Zusätzlich wird die rohe mittlere Veränderung des Gewichteten mittlerer FEV₁ gegenüber Baseline für jede Abbruchkohorte dargelegt.

Darüber hinaus werden die Patientenzahlen und die Prozentsätze der Patienten, für die irgendeine oder alle Messungen nicht vorhanden sind, berichtet. Des Weiteren wird die rohe mittlere Veränderung des Gewichteter mittlerer FEV₁ gegenüber Baseline für alle Patienten, die irgendeine Messung oder alle Messungen nicht abgeschlossen haben, dargestellt.

Multiple Imputationsmethoden

Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ mit Hilfe von multiplen Imputationsmethoden (MI) durchgeführt. Zunächst wurde für die Daten jedes Behandlungsarms ein „Bayesian multivariate normal model“ unter Verwendung des „Markov Chain Monte Carlos Approach“ und einer quasi-unabhängigen Stichprobe, die aus einer posterioren Verteilung der Parameter einer multivariaten Normalverteilung für jeden Arm gezogen wurde, gefittet. Es wurde „Non-informative priors“ verwendet. Dadurch können alle fehlenden Beobachtungen imputiert werden, auch wenn ein Patient monotone oder nicht monotone „Pattern of missingness“ aufweist.

Imputationen werden getrennt für jeden Patient innerhalb eines Behandlungsarms gezogen. Innerhalb jedes Behandlungsarmes, werden die Imputationen separat für jedes Fehlermuster durchgeführt.

Folgende multiple Imputationsmethoden wurden verwendet:

- 1) **Missing at Random (MAR) Approach (DB2113360, DB2113374, ZEP117115)**

Diese Imputation basiert auf Mittelwerten und Varianz-Kovarianzen von Patienten in der gleichen Behandlungsgruppe wie Patienten mit Studienabbrüchen und ist vergleichbar mit dem MMRM. Der Hauptunterschied besteht darin, dass diese Methode separate Kovarianzschätzer für jeden Behandlungsarm verwendet. Darüber hinaus werden separate Regressionsparameter basierend auf Baseline-Kovariablen innerhalb jedes Behandlungsarmes geschätzt. Diese komplexere Parametrierung des Imputationsmodells ist im Vergleich zum Analyse-Modell valide.

2) Copy Differences from Control (CDC) Approach (DB2113360, DB2113374, ZEP117115)

Dieser Ansatz wird verwendet um potenzielle informative Fehlmuster zu adressieren. Bei Vergleichen von UMEC/VI (beide Dosierungen) vs. Tiotropium wird die Annahme getroffen, dass Patienten mit Studienabbrüchen, demselben Zeittrend (Differenz der Mittelwerte unterschiedlicher Zeitpunkte) des Behandlungsarms Tiotropium folgen, wie wenn sie weiterhin an der Studie teilgenommen hätten. Bei Vergleichen von UMEC/VI (beide Dosierungen) vs. einer Einzelsubstanz (VI bzw. UMEC) wird entsprechend der Zeittrend der Einzelsubstanz angenommen.

3) Last Mean Carried Forward (LMCF) Approach (DB2113360, DB2113374, ZEP117115)

Bei diesem Ansatz wird die Annahme getroffen, dass ein stetiger Rückgang bei allen Patienten, bei denen ein Studienabbruch bevorsteht, beobachtet wird. Folgende zwei Rückgangsraten werden bewertet:

- 0 ml/Jahr
- 25 ml/Jahr (nur DB2113360, DB2113374)

4) Mixed Model Repeated Measures (MMRM) (DB2113360, DB2113374, ZEP117115)

Es wurde eine Analyse unter Verwendung des Mixed Models for Repeated Measures mit den Kovariablen Medikation, Baseline, Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation. Das Modell verwendet alle verfügbaren Daten zu FEV₁ (Talspiegel) an den Tagen 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169. Die fehlenden Daten werden nicht direkt in dieser Analyse imputiert. Jedoch werden alle vorhandenen Werte eines Patienten in der Analyse verwendet um den Behandlungseffekt auf FEV₁ (Talspiegel) am Tag 169 zu schätzen. Es

werden zwei Modelle gefittet; ein Modell mit FEV₁ (Talspiegel) und das andere Modell mit der Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber Baseline.

Die Werte des LS-Mittelwerts und der Veränderung des LS-Mittelwerts gegenüber Baseline wird für jeden Behandlungsarm mit dem dazugehörigen Standardfehler berechnet. Der geschätzte Behandlungsunterschied wird mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall und p-Wert für Tag 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 für folgende Vergleiche dargestellt:

- UMEC/VI (beide Dosierungen) vs. Tiotropium bzw. VI (DB2113360)
- UMEC/VI (beide Dosierungen) vs. Tiotropium bzw. UMEC 125 mcg (DB2113374)
- UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium (ZEP117115)

5) Jump to Reference (J2R) Approach (ZEP117115)

Bei diesem Ansatz wird angenommen, dass Patienten mit Medikation UMEC/VI 62,5/25 und Studienabbruch, vor Studienabbruch den Mittelwert des Behandlungsarms UMEC/VI 62,5/25 und nach Studienabbruch den Mittelwert des Behandlungsarms Tiotropium aufweisen.

6) Copy Reference (CR) Approach (ZEP117115)

Bei diesem Ansatz wird angenommen, dass Patienten im Behandlungsarm UMEC/VI 62,5/25, vor und nach Studienabbruch die Mittelwerte des Behandlungsarms Tiotropium aufweisen.

Für jeden Imputationsdatensatz wird eine Kovarianzanalyse unter Verwendung der tatsächlichen als auch der imputierten Daten zu Tag 169 durchgeführt, wobei die Kovarianz der in der primären Analyse entspricht. Die Kontraste von Interesse werden geschätzt und dann über alle Imputationen mit Hilfe der Standard MI- Regel kombiniert.

Die Werte der LS-Mittelwerte und die Veränderung der LS-Mittelwerte gegenüber Baseline werden für jeden Behandlungsarm mit dem dazugehörigen Standardfehler berechnet. Der geschätzte Behandlungsunterschied wird mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall und p-Wert für Tag 169 für folgende Vergleiche dargestellt:

- Jede UMEC/VI Dosierung vs. Tiotropium bzw. VI (DB2113360)
- Jede UMEC/VI Dosierung vs. Tiotropium bzw. UMEC 125 (DB2113374)
- UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium (ZEP117115)

Interaktionstests

- **FEV₁ (Talspiegel)**

Es wurde für die Beurteilung, ob die Wirkung der Behandlung auf Talspiegel FEV₁ durch den Raucherstatus beim Screening, Studienzentrum oder Baseline beeinflusst wird, ein Modell für Repeated Measures gefittet. Das Modell beinhaltet folgende Kovariablen: Baseline FEV₁, Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation. Es werden alle verfügbaren Werte von FEV₁ (Talspiegel) zu den Tagen 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 im Modell verwendet. Zusätzlich enthält dieses Modell jeweils die Interaktion von Raucherstatus und Medikation, die Interaktion Studienzentrum und Medikation und die Interaktion Baseline und Medikation.

Zusätzlich wird überprüft, ob die Wirkung der Medikation auf FEV₁ (Talspiegel) durch die folgenden Faktoren verändert wird:

DB2113360 und DB2113374

- ICS-Gebrauch
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol
- Prozentual vorhergesagter FEV₁

ZEP117115

- ICS-Gebrauch
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

Hierfür wird das oben beschriebene Modell durch den entsprechenden Faktor und die Interaktion dieses Faktors und Medikation ergänzt.

Falls irgendeine Interaktion bei einem Level von 10% signifikant ist, wird diese weiter untersucht und charakterisiert. Jedoch wird keine Adjustierung hinsichtlich Multiplizität vorgenommen.

- **Gewichteter mittlerer FEV₁**

Es wurde für die Beurteilung, ob die Wirkung der Behandlung auf Gewichteter mittlerer FEV₁ durch den Raucherstatus beim Screening, Studienzentrum oder Baseline beeinflusst wird, ein Model für Repeated Measures gefittet. Das Modell beinhaltet folgende Kovariablen: Baseline FEV₁, Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation. Es werden alle verfügbaren Werte von „Gewichteter mittlerer FEV₁ zu den Tagen 1, 28, 84 und 168 im Modell verwendet. Zusätzlich enthält das Model jeweils die Interaktion von Raucherstatus und Medikation, die Interaktion Studienzentrum und Medikation und die Interaktion Baseline und Medikation

Zusätzlich wird überprüft, ob die Wirkung der Medikation auf „Gewichteter mittlerer FEV₁“ durch die folgenden Faktoren verändert wird:

DB2113360 und DB2113374

- ICS-Gebrauch
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol
- Prozentual vorhergesagte FEV₁

ZEP117115

- ICS-Gebrauch
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

Hierfür wird das oben beschriebene Modell mit den Kovariablen: Baseline FEV₁, Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, Studientag der Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation durch den entsprechenden Faktor und die Interaktion dieses Faktors und der Medikation ergänzt.

Falls irgendeine Interaktion bei einem Level von 10% signifikant ist, wird diese weiter untersucht und charakterisiert. Jedoch wird keine Adjustierung hinsichtlich Multiplizität vorgenommen.

Analyse mit der vollständigen ITT-Population (Einschließlich der Patienten des Prüfarztes 040688)

Des Weiteren wurde für FEV₁ (Talspiegel), Gewichteter mittlerer FEV₁ und TDI für die Studie DB2113360 als Sensitivitätsanalyse eine Analyse mit der vollständigen ITT-

Population (Einschließlich der Patienten des Prüfarztes 040688) durchgeführt. Die randomisierten Patienten des Prüfarztes 040688 wurde in der Studie DB2113360 nicht in der ITT-Population berücksichtigt, da für diesen Prüfarzt erhebliche GCP Verstöße vorlagen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

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

DB2113360 und DB2113374

Laut Analyseplan der Studien DB2113360 und DB2113374 (¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012) wird keine formale Subgruppenanalyse für Einzelstudien durchgeführt. Jedoch wurde für „Integrated Summary of Efficacy“ (³³GlaxoSmithKline 2012) und „Integrated Summary of Safety“ (¹European Medicines Agency (EMA) 2014) eine Subgruppenanalyse basierend auf gepoolten Daten für ausgewählte Endpunkte in Erwägung gezogen. In Einzelfällen wurde in den Studien DB2113360 und DB2113374 doch Subgruppenanalysen und Interaktionstests für den Studienbericht ausgewertet (³⁴GlaxoSmithKline 2012; ³⁵GlaxoSmithKline 2012).

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁
- TDI

wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan (¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012) aufgeführt und für die Studienberichte der DB2113360 und DB2113374 (³⁴GlaxoSmithKline 2012; ³⁵GlaxoSmithKline 2012) ausgewertet:

- Land

Es wird sich jedoch im vorliegenden Dossier auf die nachträglich für die Nutzenbewertung erstellte Subgruppe Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland) beschränkt.

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse folgende Interaktionstests a priori im Analyseplan (¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012) aufgeführt und für die Studienberichte der DB2113360 und DB2113374 (³⁴GlaxoSmithKline 2012; ³⁵GlaxoSmithKline 2012) ausgewertet:

- Studienzentrum
- Baseline
- Prozentual vorhergesagter FEV₁

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 dargestellt

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse folgende Interaktionstest a priori im Analyseplan (¹⁰GlaxoSmithKline 2012; ¹¹GlaxoSmithKline 2012) aufgeführt und für die Studienberichte der DB2113360 und DB2113374 (³⁴GlaxoSmithKline 2012; ³⁵GlaxoSmithKline 2012) ausgewertet

- Raucherstatus (Ehemaliger Raucher; Raucher)
- ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch)
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6, 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.2 dargestellt

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden folgende Subgruppenanalysen nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- Raucherstatus (Ehemaliger Raucher; Raucher)
- ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch)
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden folgende explorativen post-hoc Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)

Für die Endpunkte:

- TDI Responder
- Notfallbehandlung (Inhalationen pro Tag)
- Studientage ohne Notfallmedikation
- FEV₁ Responder
- SGRQ Responder

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- GOLD Kriterien (GOLD Stufe ≤II; GOLD Stufe ≥III)
- ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch)
- GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch, GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch, GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch, GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch)

Für die Endpunkte:

- TDI
- SGRQ

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)

Für die Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- GOLD Kriterien (GOLD Stufe ≤II; GOLD Stufe ≥III)

ZEP117115

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan (¹²GlaxoSmithKline 2013) aufgeführt und für den Studienbericht der ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013) ausgewertet:

- Land

Es wird sich jedoch im vorliegenden Dossier auf die nachträglich für die Nutzenbewertung erstellte Subgruppe Region (Deutschland vs. Nicht Deutschland) beschränkt.

Für die Endpunkte:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse folgende Interaktionstests a priori im Analyseplan (¹²GlaxoSmithKline 2013) aufgeführt und für den Studienbericht der ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013) ausgewertet:

- Studienzentrum
- Baseline

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

Für den Endpunkt:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse folgende Interaktionstests a priori im Analyseplan (¹²GlaxoSmithKline 2013) aufgeführt und für den Studienbericht der ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013) ausgewertet:

- Raucherstatus (Ehemaliger Raucher; Raucher)
- ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch)
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6, 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.2 dargestellt.

Für den Endpunkt:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt dargestellt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- Raucherstatus (Ehemaliger Raucher; Raucher)
- ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch)
- Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)

Für den Endpunkt:

- FEV₁ (Talspiegel)
- Gewichteter mittlerer FEV₁

wurden folgende explorativen post-hoc Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)

Für die Endpunkte:

- Notfallbehandlung (Inhalation pro Studientag)
- Studientage ohne Notfallmedikation
- FEV₁ Responder
- SGRQ Responder

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- GOLD Kriterien (GOLD Stufe ≤II; GOLD Stufe ≥III)
- ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch)

- GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch, GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch, GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch, GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch)

Für den Endpunkt:

- SGRQ

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; \geq 65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)

Für die Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse

wurden folgende explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt:

- Alter (<65; \geq 65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Deutschland; Nicht Deutschland)
- GOLD Kriterien (GOLD Stufe \leq II; GOLD Stufe \geq III)

Für das vorliegende Dossier wurden für folgende Endpunkte keine Subgruppenanalysen und kein Interaktionstest durchgeführt und dargestellt:

- Mortalität
- COPD Exazerbation
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für diese Endpunkte wurden in der Studienpopulation nur vereinzelte Ereignisse beobachtet, so dass eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll ist.

Für die Endpunkte TDI und SGRQ wurden keine Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung angegeben, da diese Subgruppen bereits durch den Endpunkt TDI Responder bzw. SGRQ Responder adäquat abgedeckt werden. Für diese Endpunkte wurden Subgruppenanalysen nach GOLD Kriterien, ICS-Gebrauch und GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch durchgeführt.

Für die Endpunkte FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden Subgruppenanalysen nach ICS-Gebrauch und Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol dargestellt. Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung wurden somit adäquat abgedeckt.

Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt wie in den Vorgaben beschrieben, deskriptiv und zusammen mit Interaktionstests im Abschnitt 4.3.1.3.2. Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass über die im Rahmen der Studienprotokolle a priori geplanten und für die Studienberichte ausgewerteten Interaktionstests hinausgehend, zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen, wie in der Dossievorlage gefordert, durchgeführt wurden. Der wissenschaftliche Stellenwert von explorativen post-hoc Subgruppenanalysen ist bekanntermaßen limitiert (³⁶Paget et al. 2011; ³⁷European Medicines Agency (EMA) 2014). So kommt es aufgrund der großen Anzahl von nachträglichen Subgruppenanalysen zu einer Inflation des Fehlers 1. Art und des Fehlers 2. Art, so dass diese Art von nachträglichen Subgruppenanalysen auch als „data-dredging exercise“ (³⁶Paget et al. 2011) angesehen wird. Auch die wiederholte Anwendung von Interaktionstests erhöht die falsch-positive Rate von Interaktionen substantiell (³⁶Paget et al. 2011) – ins besonders wenn – wie in diesem Dossier geschehen - keine Korrektur bezüglich des multiplen Testens durchgeführt wird.

Insgesamt wurden somit für die 3 Studien 159 Subgruppenanalysen durchgeführt. Für 7 Subgruppen konnte auf Grund der geringen Fallzahl kein Interaktionstest berechnet werden. Diese sind in den beiden Tabellen – getrennt nach a priori geplanten und post-hoc durchgeführten – nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Übersicht über die a priori geplanten und für die Studienberichte ausgewerteten Interaktionstests

Endpunkt	Raucherstatus	Krankheitsschwere bzw. -stadium	
		ICS-Gebrauch	Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol
FEV ₁ (Talspiegel)	DB2113360	DB2113360	DB2113360
	DB2113374	DB2113374	DB2113374
	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115
Gewichteter mittlerer FEV ₁	DB2113360	DB2113360	DB2113360
	DB2113374	DB2113374	DB2113374
	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115

Die Zelleninhalte bezeichnen die Studien, in denen Interaktionstests durchgeführt wurden. Die Interaktionstests wurden im Rahmen der Studienberichte als Sensitivitätsanalysen durchgeführt

Die zugehörigen Ergebnisse der a priori geplanten und für die Studienberichte ausgewerteten Interaktionstests sind im Kapitel 4.3.1.3.2 komplett dargestellt.

Tabelle 4-11: Übersicht über die explorativen post-hoc Interaktionstests für Subgruppenanalysen

			Zentrums- und Länder- effekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium		
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	GOLD Kriterien	ICS- Gebrauch	GOLD Kriterien* ICS- Gebrauch
TDI	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374	_1	_1	_2
TDI Responder	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374	DB2113360 DB2113374
Notfallbehand- lung (Inhalation pro Studientag)	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115
Studientage ohne Notfallmedi- kation	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115
FEV ₁ (Talspiegel)	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	_3	_3	_3
Gewichteter mittlerer FEV ₁	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	_3	_3	_3
FEV ₁ Responder	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115
SGRQ	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	DB2113360 DB2113374 ZEP117115	_4	_4	_5

			Zentrums- und Länder- effekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium		
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	GOLD Kriterien	ICS- Gebrauch	GOLD Kriterien* ICS- Gebrauch
SGRQ Responder	DB2113360	DB2113360	DB2113360	DB2113360	DB2113360	DB2113360
	DB2113374	DB2113374	DB2113374	DB2113374	DB2113374	DB2113374
	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115
UE	DB2113360	DB2113360	DB2113360	DB2113360	.. ⁶	.. ⁶
	DB2113374	DB2113374	DB2113374	DB2113374	.. ⁶	.. ⁶
	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115	ZEP117115	.. ⁶	.. ⁶
SUE	DB2113360	DB2113360	DB2113360 ⁷	DB2113360 ⁷	.. ⁶	.. ⁶
	DB2113374	DB2113374	DB2113374 ⁷	DB2113374	.. ⁶	.. ⁶
	ZEP117115 ⁷	ZEP117115 ⁷	ZEP117115 ⁷	ZEP117115 ⁷	.. ⁶	.. ⁶

¹ Diese Subgruppe wird bereits durch den Endpunkt TDI Responder adäquat abgedeckt. Das Ergebnis des Interaktionstests ist im Anhang zu finden (²⁹GlaxoSmithKline 2013; ³⁰GlaxoSmithKline 2013).

² Diese Subgruppe wird bereits durch den Endpunkt TDI Responder adäquat abgedeckt.

³ Subgruppen hinsichtlich Krankheitsschwere bzw. –stadium werden für diesen Endpunkt bereits in Tabelle 4-11 adäquat abgedeckt.

⁴ Diese Subgruppe wird bereits durch den Endpunkt SGRQ Responder adäquat abgedeckt. Das Ergebnis des Interaktionstests ist im Anhang zu finden (²⁹GlaxoSmithKline 2013; ³⁰GlaxoSmithKline 2013).

⁵ Diese Subgruppe wird bereits durch den Endpunkt SGRQ Responder adäquat abgedeckt.

⁶ Subgruppen hinsichtlich Krankheitsschwere bzw. –stadium werden für diesen Endpunkt bereits durch die Subgruppe GOLD Kriterien adäquat abgedeckt.

⁷ Auf Grund der geringen Fallzahl konnte kein Interaktionstest berechnet werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

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

Comparison(MTC)-Meta-Analysen¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für UMEC/VI 62,5/25 mcg war Tiotropium 18 mcg QD. Da aus randomisierten kontrollierten Studien direkte Evidenz zum Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg mit Tiotropium 18 mcg vorlag, war für diese Nutzenbewertung kein indirekter Vergleich erforderlich.

Ein indirekter Behandlungsvergleich (ITC) wurde durchgeführt, um UMEC/VI 62,5/25 mcg mit einer anderen Kombinationstherapie aus einem langwirksamen β_2 -Agonisten und einem langwirksamen muskarinergen Antagonisten, QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 mcg QD), zu vergleichen. Die Ergebnisse des ITCs werden im Abschnitt 4.3.2.1 berichtet.

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

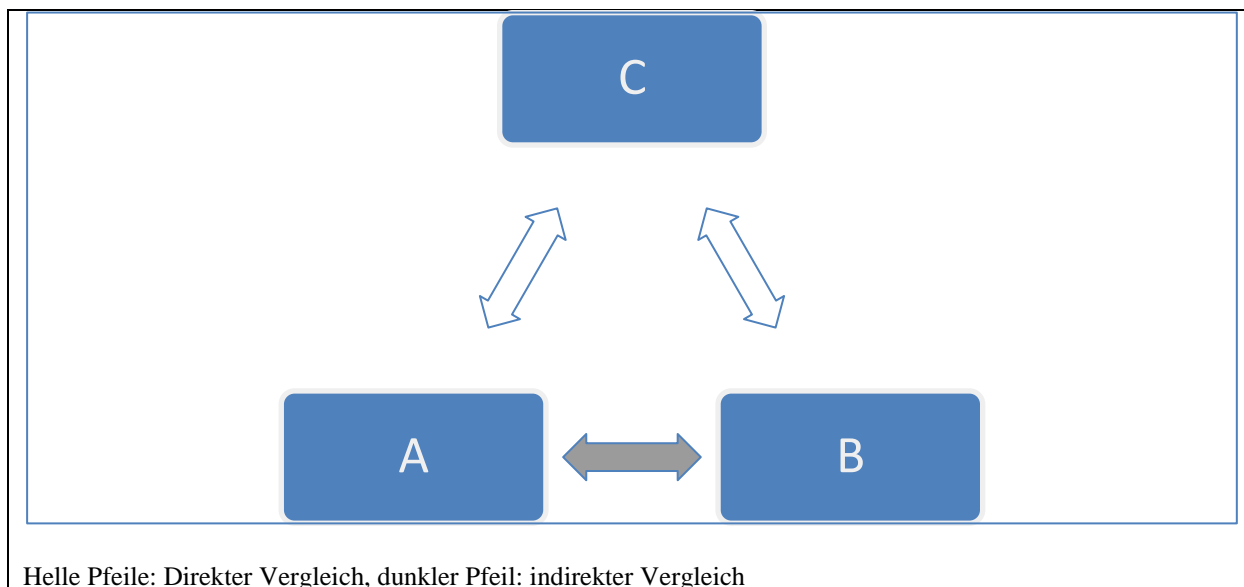


Abbildung 4-1: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs

Für den indirekten Vergleich wurde die von (³⁸Bucher et al. 1997) vorgeschlagene Methode verwendet. Bucher et al. stellen eine Methode für einen indirekten Vergleich der Größenordnung von Behandlungseffekten vor, bei der die Randomisierung der ursprünglichen Behandlungsgruppen erhalten bleibt. Um indirekte Vergleiche zwischen A und B

vorzunehmen, wird bei dieser Methode die Größenordnung der Behandlungseffekte dieser Interventionen mit einem gemeinsamen Komparator verglichen (d. h. AC und BC).

Da die indirekten Vergleiche nur für stetige Variablen durchgeführt werden, wird im Folgenden nur auf die Mittelwertdifferenz als Effektgröße eingegangen. Schritt 1: Die gepoolte mittlere Differenz der Änderung jeder interessierenden Behandlung gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu einem gemeinsamen Komparator (d. h. AC und BC) wird anhand von Standard-Meta-Analysen für Zufallseffekte bestimmt, wie dies von DerSimonian und Laird vorgeschlagen wurde.

Schritt 2: Wenn beim Vergleich von A vs. C bzw. B vs. C in einer Meta-Analyse μ_{AC} , $SE(\mu_{AC})$ und μ_{BC} , $SE(\mu_{BC})$ die kombinierte mittlere Differenz und der jeweilige Standardfehler sind, kann der indirekte Vergleich der Behandlung A versus B wie folgt durchgeführt werden:

$$\mu_{AB} = \mu_{AC} - \mu_{BC}$$

$$\text{var}(\mu_{AB}) = \text{var}(\mu_{AC}) + \text{var}(\mu_{BC}) \quad (1)$$

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

$$95\% - KI_{AB} = \mu_{AB} \pm 1,96 \cdot SE(\mu_{AB})$$

Für jede einzelne Meta-Analyse, z. B. A vs. C, kann die Varianz mit folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{var}(\mu_{AC}) = ((UL\ 95\% - KI_{AC} - LL\ 95\% - KI_{AC})/3,92)^2 \quad (2)$$

(wobei *UL* und *LL* die obere bzw. untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls KI_{AC} angibt)

Schritt 3: Wenn mehrere gemeinsame Komparatoren verfügbar waren, wurden die Ergebnisse des ITC für jeden einzelnen gemeinsamen Komparator in einer Standard-Meta-Analyse für Zufallseffekte zusammengefasst, zur Bestimmung einer einzelnen relativen Effektgröße für A vs. B.

Heterogenität

Der mit dieser Methode abgeleitete Schätzer für die relative Wirksamkeit weist in großen Stichproben keine Verzerrung auf, wenn es keine Interaktion zwischen Kovariaten und der Größenordnung des Behandlungseffekts gibt. Bei einem indirekten Vergleich kann die Verteilung der Kovariaten nicht nur zwischen verschiedenen Studien variieren, sondern auch zwischen verschiedenen direkten Vergleichen (d. h. AC und BC). Vor der Zusammenfassung von Studien in einem ITC sollte die Heterogenität zwischen den Studien und Direktvergleichen beurteilt werden.

Die statistische Heterogenität wird mit dem Cochran-Q-Test, dem Chi-Quadrat-Test und der I^2 -Statistik bestimmt. Bei der Interpretation des Chi-Quadrat-Tests ist Vorsicht geboten, da er bei Meta-Analysen von Studien mit geringer Fallzahl oder von nur wenigen Studien nur eine geringe Teststärke hat. Deshalb wird zur Bestimmung der statistischen Signifikanz und daher der Heterogenität ein p-Wert von 0,1 als Schwellenwert verwendet.

Die klinische Heterogenität wird mit Hilfe folgender Parameter bewertet:

- Studiendesign
- Einschlusskriterien hinsichtlich FEV₁ (Talspiegel), FEV₁/FVC₁, Exazerbation und Rauchen
- Hintergrundtherapie: ICS und/oder LABA
- Randomisierung
- Verblindung
- Unverblindete Arme
- Crossover-Design
- Patientencharakteristika bei Baseline
 - % männlicher Patienten
 - mittleres Alter
 - % Patienten pro COPD-Schweregrad
 - % aktiver Raucher
 - mittlere Packungsjahre
 - Exazerbationshistorie
 - mittlerer FEV₁ in % vom Normwert

Wenn bei einem indirekten Vergleich Störfaktoren vorhanden sind, können diese nur mittels einer Meta-Regression adjustiert werden. Dies kann erfolgen, indem Schritt 2 durch eine Meta-Regression für Zufallseffekte ersetzt wird, um die Behandlungseffekte der beiden Medikamente im Vergleich zu bestimmen. In unserer Analyse war es jedoch aufgrund der relativ kleinen Anzahl von Studien nicht möglich, eine Adjustierung mittels Meta-Regression vorzunehmen. Deshalb führten wir eine separate Sensitivitätsanalyse durch, bei der die Evidenz ausgeschlossen wurde, für die eine solche Heterogenität besteht, und dies im Hinblick auf die Zahl der eingeschlossenen Studien möglich ist (d. h. mehr als zwei Studien pro Direktvergleich, AC oder BC).

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Ergebnisse der einzelnen Studien oder ITCs (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle) werden zusammen mit den gepoolten Ergebnissen (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle), dem Cochran-Q-Wert, dem I^2 -Wert und den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests dargestellt.

Ergebnisse des ITC

Die Ergebnisse des ITC sind als mittlere Differenz der CFB (Change from Baseline) mit 95% KI und p-Wert angegeben.

Verwendung der Computer-Software

Die paarweisen Meta-Analysen mit zufälligen Effekten wurden mit STATA unter Verwendung des Metan-Softwarepakets (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11) und der ITC wurde mit Excel unter Verwendung der oben vorgestellten Formeln durchgeführt. Für jede Meta-Analyse sind die entsprechenden Datafiles in STATA im Anhang zur Verfügung gestellt (³⁹GlaxoSmithKline, Mapi 2014). Zusätzlich werden die Daten und Formeln, die für den ITC benutzt wurden in dem (⁴⁰GlaxoSmithKline, Mapi 2014) im Anhang zur Verfügung gestellt.

Adjustierter indirekter Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg mit QVA149

Für den adjustierten indirekten Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. QVA149 wurden zwei gemeinsame Komparatoren identifiziert. Sowohl Placebo als auch Tiotropium wurden als Brückenkomparatoren für den adjustierten indirekten Vergleich verwendet, um ein vollständiges Netzwerk zu etablieren.

Alle interessierenden Ergebnisse wurden nach 24 Wochen beurteilt. Um die Netzwerke zu stärken, wurde jedoch ein Spielraum von 2 Wochen für akzeptabel angesehen. Das heißt, dass in die Analyse Studien eingeschlossen wurden, in denen QVA149 mit Tiotropium 18 mcg oder mit Placebo verglichen wurde und die Ergebnisse nach 22-26 Wochen angegeben wurden.

Es ergab sich folgendes Gesamtnetzwerk der Studien:

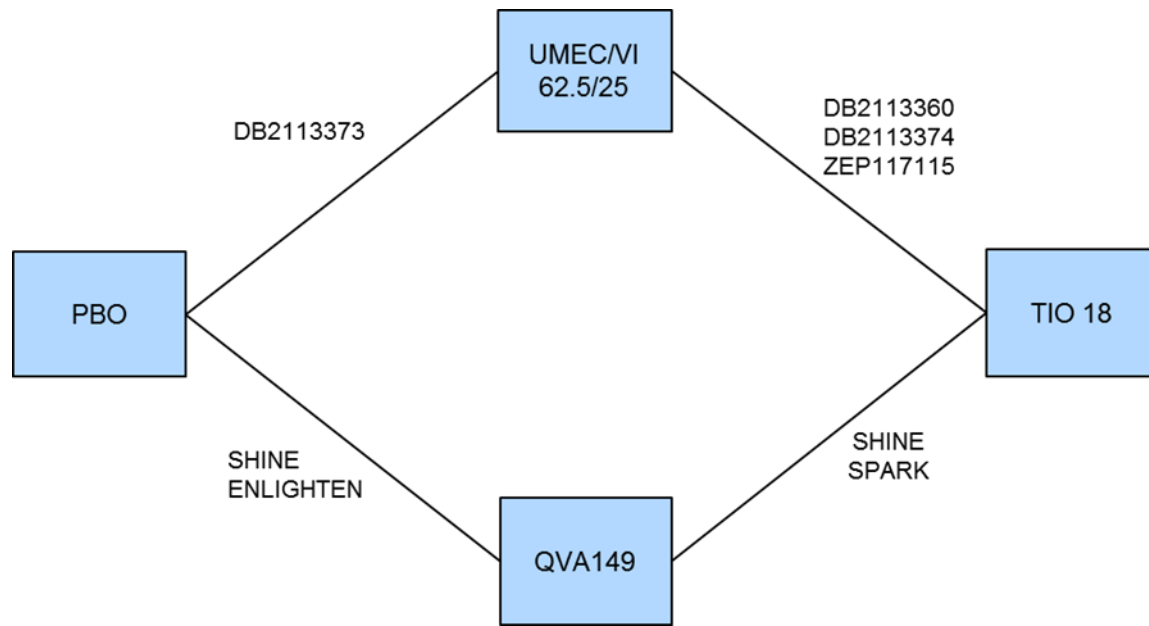


Abbildung 4-2: Netzwerk der Studien für den ITC von UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (NCT Identifier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien zur Pharmakokinetik: COPD-Patienten					
AC4105211 (NCT00732472)	nein	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 250 UMEC 1000 Placebo
AC4108123 (NCT00515502)	nein	ja	abgeschlossen	Einfachgabe	UMEC 250 UMEC 500 UMEC 1000 TIO 18 Placebo
B2C110165	nein	ja	abgeschlossen	Einfachgabe	VI 25 VI 50 VI 100 GW64244H Placebo
B2C108562	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	GW642444H 100 GW642444H 400 SAL 50 Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
DB2113359	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC 125 Placebo
DB2113361	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC 125 VI 25 Placebo
DB2113373	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC 62,5 VI 25 Placebo
DB2114417	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 UMEC 125 UMEC 62,5 VI 25 Placebo
DB2114418	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 UMEC 125 UMEC 62,5 VI 25 Placebo
AC4115408	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 UMEC 125 Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Verum-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
DB2113360	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 VI 25 TIO 18

Studie (NCT Identifier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DB2113374	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 UMEC 125 TIO 18
ZEP117115	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 TIO 18
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
AC4113589	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC 125 UMEC 250 UMEC 500 Placebo
DB2113120	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC/VI 500/25 Placebo
B2C111045	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	VI 3,0 VI 6,25 VI 12,5 VI 25 VI 50 Placebo
AC4113073	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	UMEC 62,5 UMEC 125 UMEC 250 UMEC 500 UMEC 1000 UMEC 62,5 BID UMEC 125 BID UMEC 250 BID TIO 18 Placebo
AC4115321	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 15,6 UMEC 31,25 UMEC 62,5 UMEC 125 UMEC 15,6 BID UMEC 31,25 BID TIO 18 Placebo
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere abgeschlossene Studien in COPD Patienten					
HZC112206	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 50/25 FF/VI 100/25 FF 100 VI 25 Placebo
HZC112207	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 100/25 FF/VI 200/25 FF 100 FF 200 VI 25 Placebo
HZC102871	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 FF/ VI 100/25 FF/ VI 200/25 VI 25
HZC102970	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 FF/ VI 100/25

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

Studie (NCT Identifier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					FF/ VI 200/25 VI 25
HZC110946	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 50/25 FF/VI 100/25 FF/VI 200/25 Placebo
HZC111348	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 400/25 Placebo
DB2116132	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC 62,5 VI 25
DB2116133	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC 62,5 VI 25
HZC113108	nein*	ja	laufend*	24 Wochen	FF/VI 100/25 VI 25 Placebo
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere laufende Studien in COPD Patienten					
DB2114634	nein*	ja	abgeschlossen, Studienbericht liegt noch nicht vor*	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 Placebo
HZC113782	nein*	ja	laufend*	Erwartete Studiendauer: 15-44 Monate	FF/VI 100/25 FF 100 VI 25 Placebo
DB2116134	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 FP/Sal 500/50
DB2114930	nein	ja	abgeschlossen, Studienbericht liegt noch nicht vor	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 FP/Sal 250/50
DB2114951	nein	ja	laufend	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 FP/Sal 250/50
DB2116960	nein	ja	Studienstart für Q3 2014 geplant.	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 TIO 18
201211	nein	ja	Studienstart für Q3 2014 geplant.	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 Placebo
DB2116961	nein	ja	Studienstart für Q3 2014 geplant.	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 TIO 18+Indacaterol 150
UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol, FF = Fluticasonfuroat, TIO = Tiotropium, FP = Fluticasonpropionat, SAL = Salmeterol, BID = zweimal täglich					
a Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Modul 5.3.5 des Zulassungsantrags enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.					
* Im Modul 5.3.5 des Zulassungsantrags als Studienvorhaben eingereicht.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 18.4.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studien zur Pharmakokinetik: COPD-Patienten	
AC4105211	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
AC4108123	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
B2C110165	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol.
B2C108562	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol.
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet	
DB2113359	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2113361	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2113373	E3: Nur Placebo-Vergleich
DB2114417	E6: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2114418	E6: Studiendauer war nur 12 Wochen.
AC4115408	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet	
AC4113589	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
DB2113120	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
B2C111045	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol.
AC4113073	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
AC4115321	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere abgeschlossene Studien in COPD Patienten	
HZC112206	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
HZC112207	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
HZC102871	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HZC102970	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
HZC110946	E2: Studie untersucht den Wirkstoff Vilanterol in einem Kombinationsarzneimittel mit Vilanterol, nicht aber in Kombination mit dem Wirkstoff Umeclidinium
HZC111348	E2: Studie untersucht den Wirkstoff Vilanterol in einem Kombinationsarzneimittel mit Vilanterol, nicht aber in Kombination mit dem Wirkstoff Umeclidinium
DB2116132	E6: Studiendauer war nur 2 Wochen.
DB2116133	E6: Studiendauer war nur 2 Wochen.
HZC113108	<i>Laufende Studie</i>
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere laufende Studien in COPD Patienten	
DB2114634	<i>Studienbericht lag zum Stichtag noch nicht vor</i> , E3: Nur Placebo-Vergleich
HZC113782	<i>Laufende Studie</i>
DB2116134	<i>Studienbericht lag zum Stichtag noch nicht vor</i> , E6: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2114930	<i>Studienbericht lag zum Stichtag noch nicht vor</i> , E6: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2114951	<i>Studienbericht lag zum Stichtag noch nicht vor</i> , E6: Studiendauer war nur 12 Wochen.

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 4C.

[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.

Eine Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Kombination der Substanzen Umeclidinium plus Vilanterol wurde am 19.04.2014 durchgeführt, beim Host DIMDI im Kommandomodus. Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (Zeitsegment ME60), sowie Embase (Zeitsegment EM74)/Embase Alert. Gesucht wurde nach beiden Substanzen mit Synonymen, anschließend wurden beide Treffermengen mit AND verknüpft. Eine zusätzliche Suche erfolgte nach den Handelsnamen der Kombination. Da die Trefferzahl überschaubar blieb, wurde die Ergebnismenge nicht weiter eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-3 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 86 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (19) wurden 67 Studien einem Titel-/Abstract-screening unterzogen. Aufgrund dieses Screening wurden 60 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden 7 Studien wurden einem Volltextscreening unterzogen und alle ausgeschlossen, überwiegend aufgrund einer fehlenden Publikation, der falschen Intervention oder falscher Vergleichstherapien. Als Resultat ergaben sich aus der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien.

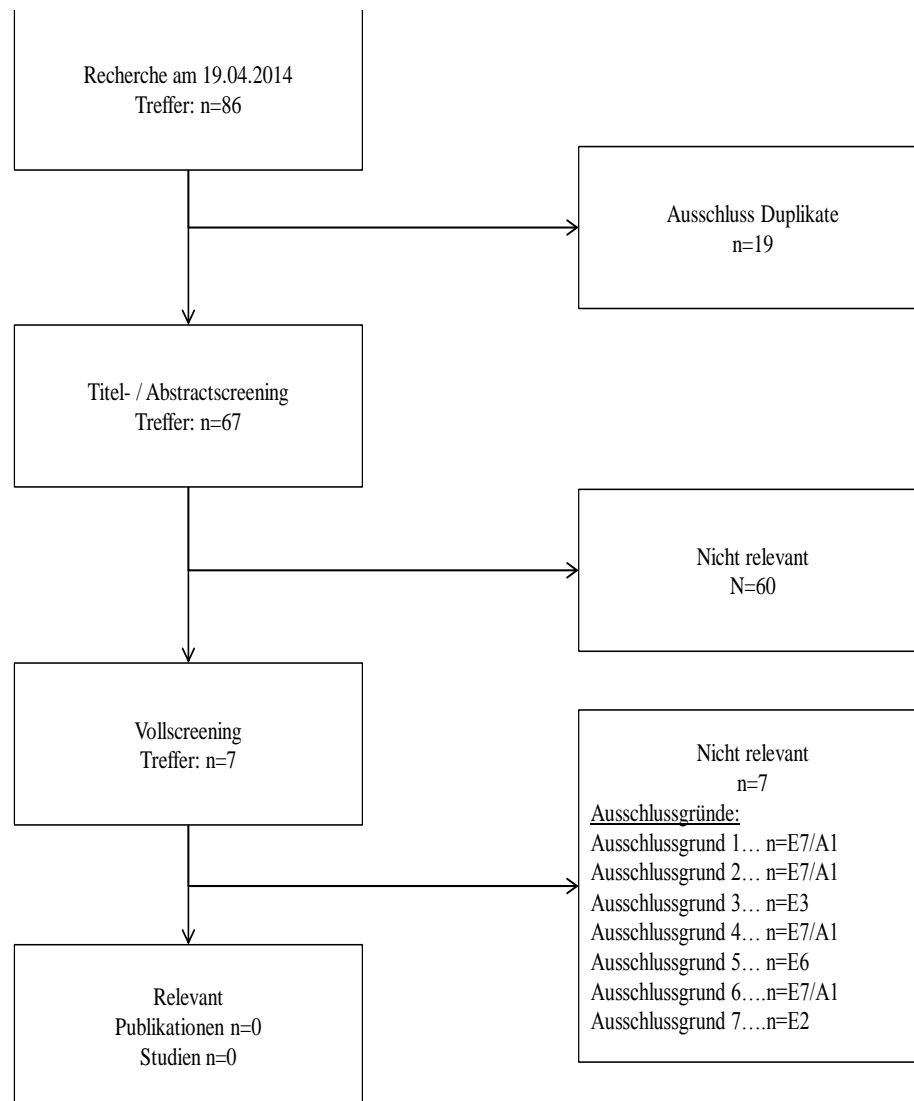


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) 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 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
DB2113360	<p>Clinicaltrials.gov: NCT01316900 (⁴¹ClinicalTrials.gov 2013)</p> <p>EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2010-021800-72) (⁴²EU Clinical Trials Register. 2014)</p> <p>PharmNet.Bund: Pharmnet EU-CTR (2010- 021800-72) (⁴³PharmNet.Bund 2012)</p> <p>ICTRP Search Portal: who_NCT01316900 (⁴⁴International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)</p> <p>who_EU-CTR (2010- 021800-72) (⁴⁵International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)</p>	ja	nein	abgeschlossen
DB2113374	<p>Clinicaltrials.gov: NCT01316913 (⁴⁶ClinicalTrials.gov 2014)</p> <p>EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2010-021802-39) (⁴⁷EU Clinical Trials Register. 2014)</p> <p>PharmNet.Bund: Pharmnet EU-CTR (2010- 021802-39) (⁴⁸PharmNet.Bund 2012)</p> <p>ICTRP Search Portal: who_NCT01316913 (⁴⁹International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)</p> <p>who_EU-CTR (2010- 021802-39) (⁵⁰International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)</p>	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
ZEP117115	Clinicaltrials.gov: NCT01777334/ (⁵¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2012-003973-24) (⁵² EU Clinical Trials Register. 2013) ICTRP Search Portal: who_NCT01777334 (⁵³ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) who_EU-CTR (2012- 003973-24) (⁵⁴ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 ist abgebildet zum 19.04.2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DB2113360	ja	ja	nein	ja (³⁴ GlaxoSmit hKline 2012)	ja Clinicaltrials.gov: NCT01316900 (⁴¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2010-021800-72) (⁴² EU Clinical Trials Register. 2014) PharmNet.Bund: Pharmnet EU-CTR (2010-021800-72) (⁴³ PharmNet.Bund 2012) ICTRP Search Portal: who_NCT01316900 (⁴⁴ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) who_EU-CTR (2010-021800-72) (⁴⁵ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d (ja/nein [Zitat])
DB2113374	ja	ja	nein	ja (³⁵ GlaxoSmit hKline 2012)	ja Clinicaltrials.gov: NCT01316913 (⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2014) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2010- 021802-39) (⁴⁷ EU Clinical Trials Register. 2014) PharmNet.Bund: Pharmnet EU-CTR (2010-021802-39) (⁴⁸ PharmNet.Bund 2012) ICTRP Search Portal: who_NCT01316913 (⁴⁹ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) who_EU-CTR (2010-021802-39) (⁵⁰ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d (ja/nein [Zitat])
ZEP117115	ja	ja	nein	ja (³² GlaxoSmit hKline 2013)	ja Clinicaltrials.gov: NCT01777334/ (⁵¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2012- 003973-24) (⁵² EU Clinical Trials Register. 2013) ICTRP Search Portal: who_NCT01777334 (⁵³ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) who_EU-CTR (2012-003973-24) (⁵⁴ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014)	nein

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Der Stand der Information für die Zitate der bibliographischen Literaturrecherche ist der 19.04.2014, das Datum der Recherche. Im Mai 2014 wurden die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 publiziert (⁵⁵Decramer et al. 2014)

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DB2113360	Randomisierte doppelblinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥ 10 Pack-Jahren FEV ₁ /FVC $< 0,70$ FEV ₁ $\leq 70\%$ des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnea Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (125/25 mcg QD): N=216 UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=212 VI (25 mcg QD): N=209 Tiotropium (18 mcg QD): N=209	Run-in Phase: 7-10 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 ± 2 Tage	91 Studienzentren in 9 Ländern: Deutschland (17), Italien (8), Mexiko (4), Peru (8), Polen (7), Rumänien (4), Russische Föderation (11), Ukraine (13) und USA (19). März 2011 – April 2012	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ (Talspiegel) am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase. <u>Sekundärer Endpunkt</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24 <u>Weitere Endpunkte:</u> Die weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit, patientenrelevanten Lebensqualität und der Sicherheit und Verträglichkeit sind in Anhang 4E aufgeführt
DB2113374	Randomisierte doppelblinde, double-dummy, aktiv kontrollierte parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren FEV ₁ /FVC $< 0,70$ FEV ₁ $\leq 70\%$ des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnea Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (125/25 mcg QD): N=217 UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=218 UMEC (125 mcg QD): N=222 Tiotropium (18 mcg QD): N=215	Run-in Phase: 7-10 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 ± 2 Tage	95 Studienzentren in 10 Ländern: Argentinien (5), Australien (10), Chile (7), Deutschland (16), Kanada (10), Korea (17), Mexiko (2), Rumänien (3), Südafrika (6) und USA (19). März 2011 – April 2012	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ (Talspiegel) am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase. <u>Sekundärer Endpunkt</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24 <u>Weitere Endpunkte:</u> Die weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit, patientenrelevanten Lebensqualität und der Sicherheit und

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

						Verträglichkeit sind in Anhang 4E aufgeführt
ZEP117115	Randomisierte doppelblinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥10 Packungsjahre FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ ≤70% des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnea Score ≥2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=454 Tiotropium (18 mcg QD): N=451	Run-in Phase: 7-10 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 ± 2 Tage	71 Studienzentren in 8 Ländern: Bulgarien (7), Deutschland (10), Kanada (11), Rumänien (7), Russische Föderation (8), Spanien (4), Ungarn (6) und USA (18). Januar 2013 - Oktober 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase. <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24 <u>Weitere Endpunkte:</u> Die weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit, patientenrelevanten Lebensqualität und der Sicherheit und Verträglichkeit sind in Anhang 4E aufgeführt

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

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	Behandlungsarm 4	Vorbehandlung Begleitmedikation
DB2113360	UMEC/VI 125/25mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	VI 25mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	Tiotropium 18mcg QD (verabreicht mit HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent, war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb.
DB2113374	UMEC/VI 125/25mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	UMEC 125mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	Tiotropium 18mcg QD (verabreicht mit HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb.
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	Tiotropium 18mcg QD (verabreicht mit HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent, war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb.
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Kap. 4.5; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Kap. 4.5; (³² GlaxoSmithKline 2013) Kap. 4.5					

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

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht		BMI	Raucherstatus	
			Jahre Mittelwert (Min-Max)	Männlich n (%)		Weiblich n (%)	kg/m ² Median (Min-Max)
DB2113360							
UMEC/VI 125/25mcg	214	62,9 (43-82)	151 (71)	63 (29)	26,00 (16,7-43,4)	124 (58)	43,5 (10-180)
UMEC/VI 62,5/25mcg	212	63,0 (42-85)	148 (70)	64 (30)	26,55 (16,6-55,9)	98 (46)	44,8 (10-250)
VI 25mcg	209	63,2 (40-84)	143 (68)	66 (32)	26,50 (15,2-47,1)	106 (51)	41,6 (10-174)
Tiotropium 18mcg	208	62,6 (41-88)	140 (67)	68 (33)	26,75 (15,4-49,6)	99 (48)	41,9 (10-150)
DB2113374							
UMEC/VI 125/25mcg	215	63,8 (42-84)	148 (69)	67 (31)	25,70 (15,8-52,5)	96 (45)	46,9 (10-132)
UMEC/VI 62,5/25mcg	217	65,0 (40-85)	140 (65)	77 (35)	25,60 (14,5-47,9)	92 (42)	47,8 (10-150)
UMEC 125mcg	222	64,5 (40-84)	148 (67)	74 (33)	25,95 (14,6-52,4)	98 (44)	47,6 (10-190)
Tiotropium 18mcg	215	65,2 (41-83)	153 (71)	62 (29)	25,30 (15,1-53,2)	102 (47)	54,0 (10-265)
ZEP117115							
UMEC/VI 62,5/25mcg	454	61,9 (40-88)	310 (68)	144 (32)	27,10 (17,0-50,5)	270 (59)	44,1 (10-176)
Tiotropium 18mcg	451	62,7 (40-85)	303 (67)	148 (33)	26,40 (14,4-45,4)	243 (54)	44,4 (10-156)
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.11, Tab. 5.22.; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.11, Tab. 5.22, Tab. 5.23.; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 5.09, Tab. 5.19, Tab. 5.20							

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

Studie Gruppe	N	Lungenfunktion (FEV ₁)		Krankheitsschweregrad (GOLD Kriterien)				COPD Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening		
		Pre-Broncho- dilator (L) Median (Min-Max)	Post-Salbutamol (L) Median (Min-Max)	Stufe I (≥80%) n (%)	Stufe II (≥50-<80%) n (%)	Stufe III (≥30-<50%) n (%)	Stufe IV (<30%) n (%)	<2 COPD Exazerba- tionen (keine Therapie erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerba- tionen (Therapie erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerba- tionen (Krankenhaus- aufenthalt erforderlich) n (%)
DB2113360										
UMEC/VI 125/25mcg	214	1,290 (0,42-2,64)	1,405 (0,51-2,75)	0	99 (47)	87 (41)	26 (12)	NB	197 (92)	211 (99)
UMEC/VI 62,5/25mcg	212	1,225 (0,41-2,67)	1,390 (0,45-3,07)	0	104 (49)	85 (40)	22 (10)	NB	198 (94)	210 (99)
VI 25mcg	209	1,250 (0,41-3,07)	1,430 (0,44-2,84)	0	94 (46)	91 (44)	21 (10)	NB	195 (93)	203 (97)
Tiotropium 18mcg	208	1,245 (0,36-2,79)	1,395 (0,45-2,70)	0	96 (47)	87 (42)	23 (11)	NB	190 (91)	201 (96)
DB2113374										
UMEC/VI 125/25mcg	215	1,090 (0,36-3,00)	1,260 (0,41-2,84)	0	89 (42)	102 (48)	23 (11)	NB	186 (87)	213 (99)
UMEC/VI 62,5/25mcg	217	1,090 (0,35-2,76)	1,240 (0,44-3,07)	0	106 (49)	83 (38)	27 (13)	NB	198 (91)	216 (>99)
UMEC 125mcg	222	1,060 (0,42-3,07)	1,240 (0,46-3,02)	0	86 (39)	106 (48)	29 (13)	NB	194 (88)	222 (100)
Tiotropium 18mcg	215	1,105 (0,42-2,72)	1,265 (0,51-2,57)	0	103 (48)	83 (39)	28 (13)	NB	192 (89)	215 (100)
ZEP117115										
UMEC/VI 62,5/25mcg	454	1,205 (0,35-2,67)	1,38 (0,39-2,85)	0	185 (41)	207 (46)	62 (14)	450 (99)	442 (98)	453 (>99)
Tiotropium 18mcg	451	1,180 (0,35-3,14)	1,35 (0,47-3,13)	0	190 (42)	206 (46)	55 (12)	446 (99)	437 (97)	450 (>99)
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.21, Tab. 5.24, Tab. 5.26; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab.5.21, Tab. 5.24, Tab. 5.26; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 5.18, Tab. 5.21, Tab. 5.23										
NB: Nicht berichtet										

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

Studie Gruppe	N	Dauer der COPD Erkrankung in Jahren n (%)						
		<1	≥1 - <5	≥5 - <10	≥10 - <15	≥15 - <20	≥20 - <25	≥25
DB2113360								
UMEC/VI 125/25mcg	214	19 (9)	74 (35)	60 (28)	38 (18)	11 (5)	10 (5)	2 (<1)
UMEC/VI 62,5/25mcg	212	20 (9)	75 (35)	63 (30)	30 (14)	11 (5)	8 (4)	5 (2)
VI 25mcg	209	13 (6)	73 (35)	62 (30)	40 (19)	13 (6)	7 (3)	1 (<1)
Tiotropium 18mcg	208	20 (10)	79 (38)	54 (26)	34 (16)	14 (7)	6 (3)	1 (<1)
DB2113374								
UMEC/VI 125/25mcg	215	31 (14)	74 (34)	71 (33)	21 (10)	12 (6)	3 (1)	3 (1)
UMEC/VI 62,5/25mcg	217	28 (13)	80 (37)	53 (24)	37 (17)	10 (5)	3 (1)	6 (3)
UMEC 125mcg	222	16 (7)	96 (43)	65 (29)	22 (10)	12 (5)	7 (3)	4 (2)
Tiotropium 18mcg	215	16 (7)	83 (39)	65 (30)	34 (16)	12 (6)	3 (1)	2 (<1)
ZEP117115								
UMEC/VI 62,5/25mcg	454	21 (5)	160 (35)	153 (34)	90 (20)	11 (2)	9 (2)	10 (2)
Tiotropium 18mcg	451	17 (4)	149 (33)	152 (34)	81 (18)	27 (6)	15 (3)	10 (2)
Quellen: ⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.20; ⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.20; ⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 5.17								

Studie Gruppe	N	Begleit-medikation	Aktuelle Komorbiditäten		MMRC (modified Medical Research Council)					
			Alle med. Kriterien n (%)	Kardiovaskuläre Risikofaktoren n (%)	MMRC Median (Min-Max)	Stufe 0 n (%)	Stufe 1 n (%)	Stufe 2 n (%)	Stufe 3 n (%)	Stufe 4 n (%)
DB2113360										
UMEC/VI 125/25mcg	214	103 (48)	164 (77)	130 (61)	2,0 (2-4)	0	0	133 (62)	76 (36)	5 (2)
UMEC/VI 62,5/25mcg	212	93 (44)	167 (79)	134 (63)	2,0 (2-4)	0	0	137 (65)	64 (30)	11 (5)
VI 25mcg	209	84 (40)	167 (80)	128 (61)	2,0 (2-4)	0	0	135 (65)	68 (33)	6 (3)
Tiotropium 18mcg	208	93 (45)	162 (78)	128 (62)	2,0 (2-4)	0	0	138 (66)	65 (31)	5 (2)
DB2113374										
UMEC/VI 125/25mcg	215	113 (53)	174 (81)	121 (56)	2,0 (2-4)	0	0	116 (54)	87 (40)	12 (6)
UMEC/VI 62,5/25mcg	217	103 (47)	178 (82)	131 (60)	2,0 (2-4)	0	0	139 (64)	68 (31)	10 (5)
UMEC 125mcg	222	124 (56)	178 (80)	127 (57)	2,0 (2-4)	0	0	127 (57)	75 (34)	20 (9)
Tiotropium 18mcg	215	115 (53)	179 (83)	123 (57)	2,0 (2-4)	0	0	121 (56)	85 (40)	9 (4)
ZEP117115										
UMEC/VI 62,5/25mcg	454	247 (54)	392 (86)	300 (66)	2,0 (2-4)	0	0	286 (63)	159 (35)	9 (2)
Tiotropium 18mcg	451	237 (53)	389 (86)	300 (67)	2,0 (2-4)	0	0	280 (62)	165 (37)	6 (1)
Quellen: ⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.16, Tab. 5.26, Tab. 5. 27; ⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 5.16, Tab. 5.26, Tab. 5.27; ⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 5.14, Tab. 5.23, Tab. 5.24										

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

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

Die in Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17 dargestellten Studien unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Behandlungsarme.

Bezüglich der gelisteten Baseline-Charakteristika einschließlich Krankheitsschwere und ICS-Gebrauch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die drei Studien umfassen im Wesentlichen Patienten mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

In allen vorgestellten Studien wurden gemäß den Einschlusskriterien ausschließlich Patienten eingeschlossen, die auch den Diagnosekriterien für COPD der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) entsprechen. Somit kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DB2113360	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012), (³⁵ GlaxoSmithKline 2012), (³² GlaxoSmithKline 2013)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zur Wirksamkeit und der patientenrelevanten Lebensqualität erfolgte für die ITT-Population. Diese war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war. Insgesamt wurden in die vier Behandlungsarme 846 Patienten randomisiert, wovon 843 Patienten in der ITT-Population berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 3 randomisierte Patienten nicht berücksichtigt, von diesen waren 2 Patienten irrtümlich randomisiert worden und ein Patient zog seine Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Studie vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation, zurück.

Weiterhin wurden alle 20, von Prüfarzt 040688 in die Studie DB2113360 randomisierten Patienten nicht in der ITT-Population berücksichtigt, da für diesen Prüfarzt erhebliche GCP Verstöße vorlagen. Hieraus resultierten insgesamt 23 randomisierte, aber nicht in der ITT-Population berücksichtigte Patienten. Die effektiv in der ITT-Population berücksichtigte Patientenzahl betrug 823.

Für die Bewertung des Verzerrungspotentials für alle randomisierten Wirksamkeitsendpunkte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie DB2113360 wurden für die Bewertung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips alle 846 initial randomisierte Patienten berücksichtigt. Für die grundsätzlich nicht berücksichtigten 23 Patienten (2,7%) wurde immer angenommen, dass diese Patienten Protokollverletzer oder Lost-to-follow-up-Patienten waren, für die keine Abschätzung ihres Einflusses auf die Ergebnisse möglich war. Durch diese Vorgehensweise ist ausgeschlossen, dass ein möglicherweise erhöhtes Verzerrungspotential, das sich aus größeren Unterschieden zwischen der Anzahl von randomisierten Patienten und der ITT-Population ergeben könnte, in seiner Auswirkung für die Analyse der einzelnen Wirksamkeitsendpunkte unterschätzt wird.

Die Analyse von allen berücksichtigten Sicherheitsendpunkten erfolgte ebenfalls für die ITT-Population entsprechend der zuvor genannten Definition und unter Berücksichtigung von 843 Patienten. In dieser Analyse wurden die 20 Patienten, die von Prüfarzt 040688 in die Studie randomisiert wurden, berücksichtigt, da alle Patienten in dieser Gruppe mindestens eine Dosis randomisierte Studienmedikation erhalten hatte. Der Studienreport enthält keine Angaben, dass die 843 in der Analyse berücksichtigten Patienten eine andere Medikation als die randomisiert zugeteilte Medikation erhalten haben könnten. Die Analyse erfolgte somit in Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Analyse der Sicherheitsendpunkte für die "as treated" Population, die gleichzeitig der ITT-Population (inklusive der 20 Patienten von Prüfarzt 040688) entspricht. Es ist ausgeschlossen, dass aus dieser Vorgehensweise Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten (³⁴GlaxoSmithKline 2012).

DB2113374

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zur Wirksamkeit und der patientenrelevanten Lebensqualität erfolgte für die ITT-Population, die definiert war durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war. Insgesamt wurden in die vier Behandlungsarme 872 Patienten randomisiert wovon 869 Patienten in der ITT-Population berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 3 randomisierte Patienten nicht in der ITT-Population berücksichtigt, die alle irrtümlich in die Studie randomisiert worden waren und keine Studienmedikation erhalten hatten.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte für alle Endpunkte in der Studie DB2113374 unter Berücksichtigung der initial randomisierten 872 Patienten (³⁵GlaxoSmithKline 2012).

ZEP117115

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zur Wirksamkeit und der patientenrelevanten Lebensqualität erfolgte für die ITT-Population, die definiert war durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war. Insgesamt wurden in die beiden Behandlungsarme 905 Patienten randomisiert wovon 905 Patienten in der ITT-Population berücksichtigt wurden.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte für alle Endpunkte in der Studie ZEP117115 unter Berücksichtigung der initial randomisierten 905 Patienten (³²GlaxoSmithKline 2013).

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	TDI	Notfall- behandlung	Tage ohne Notfall- behandlung	COPD Exazerbation	FEV ₁ (Talspiegel)	Gewichteter mittlerer FEV ₁
DB21133 60	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
DB21133 74	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ZEP1171 15	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)							

Studie	FEV ₁ Responder	SGRQ	UEs	SUEs	Studienab- bruch wegen UE	UEs wegen Studien- medikation	UEs von besonderem Interesse
DB21133 60	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
DB21133 74	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ZEP1171 15	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Quellen:(³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)							

Im Folgenden wird nur der Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (ZVT) dargestellt, auch wenn in den Studien DB2113360 und DB2113374 weitere Behandlungsarme vorliegen. Es wird sich auf UMEC/VI 65,5/25 beschränkt, da diese Dosierung der Zulassung entspricht.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
DB2113360	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität war definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Angaben zur Gesamtmortalität wurden getrennt für den Zeitraum während der Verabreichung der Studienmedikation (on treatment fatal AEs) und für den Zeitraum nach Verabreichung der Studienmedikation (post treatment fatal AEs) berichtet.
DB2113374	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität war definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Angaben zur Gesamtmortalität wurden getrennt für den Zeitraum während der Verabreichung der Studienmedikation (on treatment fatal AEs) und für den Zeitraum nach Verabreichung der Studienmedikation (post treatment fatal AEs) berichtet.
ZEP117115	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität war definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Angaben zur Gesamtmortalität wurden getrennt für den Zeitraum während der Verabreichung der Studienmedikation (on treatment fatal AEs) und für den Zeitraum nach Verabreichung der Studienmedikation (post treatment fatal AEs) berichtet.
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-22: 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
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population, berücksichtigt wurden 842 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012) und 869 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012). In der Analyse von ZEP117115 wurden 905 von 905 Patienten berücksichtigt (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war in allen drei Studien <5%. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergeben sich in keiner der Studien Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
	Tödliches UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%)	0	0
	Tödliches UE nach Verabreichung der Studienmedikation n (%)	1 (<1)	0
	Tödliches UE n (%)	1 (<1)	0
	<u>Odds Ratio</u>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u> [1]	0,472	
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0,451; 1,394)	
	<u>Relatives Risiko</u>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [1]	1,000	
	statistische Methodik	zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] eigene Berechnung	
	DB2113374		UMEC/VI 62,5/25
N		217	215
Population		ITT	ITT
Tödliches UE während Verabreichung		1 (<1)	2 (<1)

Studie	Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	der Studienmedikation n (%)	
	Tödliches UE nach Verabreichung der Studienmedikation n (%)	0
	Tödliches UE n (%)	1 (<1)
	Odds Ratio [1]	0,493
	95% Konfidenzintervall [1]	(0,044; 5,478)
	Absolute Risiko Reduktion (%) [1]	-0,469
	95% Konfidenzintervall [1]	(-2,037; 1,099)
	Relatives Risiko [1]	0,495
	95% Konfidenzintervall [1]	(0,045; 5,423)
	p-Wert [1]	0,6224
	statistische Methodik [1]	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] eigene Berechnung
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
	Tödliches UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%)	2 (<1)
	Tödliches UE nach Verabreichung der Studienmedikation n (%)	0
	Tödliches UE n (%)	2 (<1)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium (Tödliches UE)	
	Odds Ratio [1]	0,395
	95% Konfidenzintervall [1]	(0,076; 2,045)
	Absolute Risiko Reduktion (%) [1]	-0,668
	95% Konfidenzintervall [1]	(-1,810; 0,474)
	Relatives Risiko [1]	0,397
	95% Konfidenzintervall [1]	(0,077; 2,038)
	p-Wert [1]	0,2858
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] eigene Berechnung
NBB = Nicht berechenbar		
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 7.02; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 7.02; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 7.02		

In den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 ist der Anteil der Patienten mit tödlichen UEs in beiden Behandlungsarmen sehr gering. Daher kann keine gesicherte Aussage über einen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 62,5/25 gegenüber Tiotropium getroffen werden.

Hinsichtlich des Endpunktes zur Mortalität zeigte sich in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und 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.

Bei dem dichotomen Endpunkt Mortalität liegt in der Studie DB2113360 eine Beobachtung mit keinem Ereignis vor. Das Odds Ratio als auch das relative Risiko können hier nicht berechnet werden. Damit die Durchführung einer Meta-Analyse mit den Effektmaßen Odds Ratio und relatives Risiko trotzdem möglich ist, wird bei Auftreten von Nullzellen gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) ein Korrekturwert von 0,5 zu dieser Nullzelle addiert.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Mortalität zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

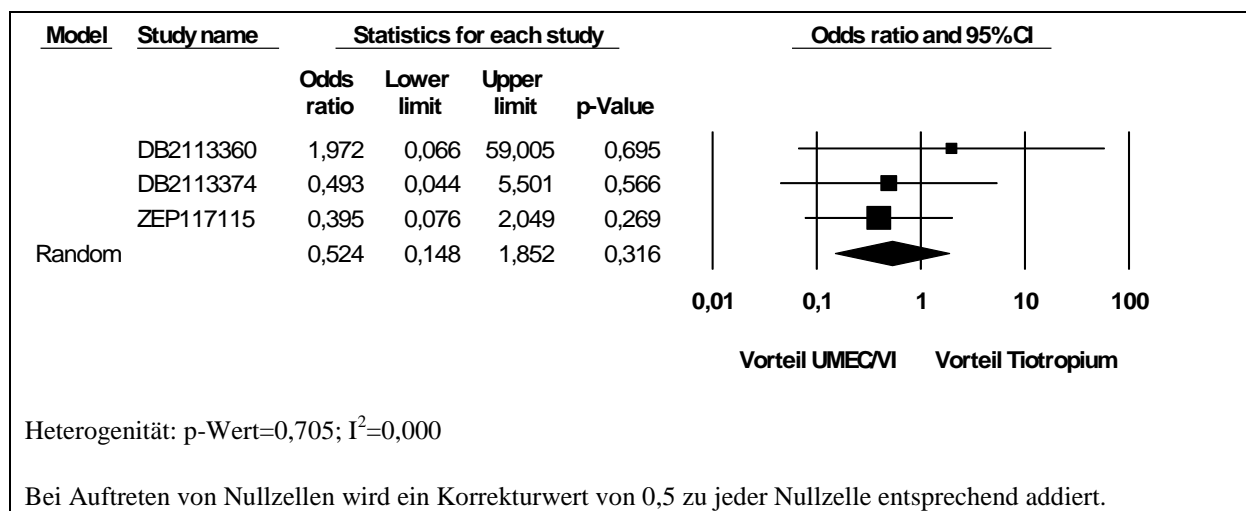


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio

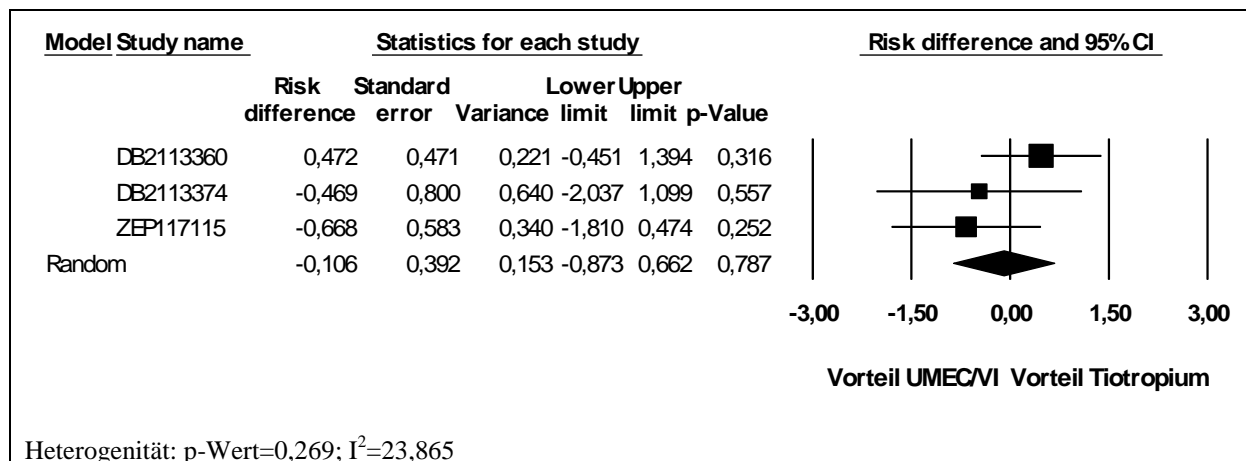


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

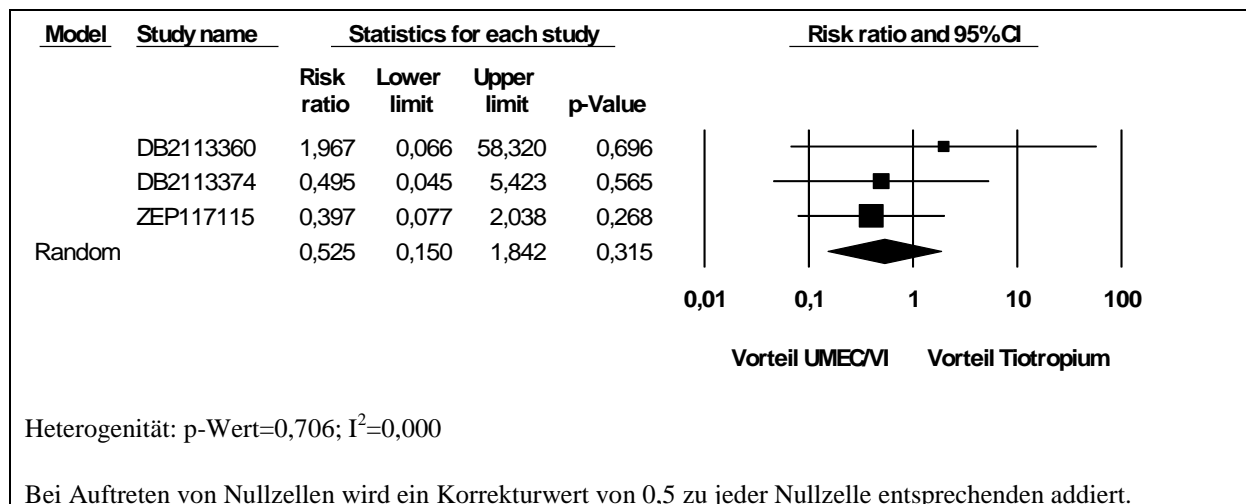


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Mortalität ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Mortalität. Allerdings basiert dieses Ergebnis auf einer hinsichtlich dieses Endpunkts geringen Fallzahl.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt: TDI – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von TDI - TDI und TDI Responder

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) zum Studienvisit V8 (Tag 168) berücksichtigt. Die Untersuchung der Veränderung der Atemnot gegenüber der Baseline erfolgte unter Anwendung eines Interview-basierten standardisierten Fragebogens. Für die Datenerhebung wurden die Patienten durch den Prüfarzt oder durch qualifizierte Mitglieder des Studienzentrums, die über ausreichende Kenntnisse zu respiratorischen Erkrankungen und Atemnot verfügten, vor der Durchführung von spirometrischen Untersuchungen befragt. Es war sichergestellt, dass der Interviewer bezüglich der weiteren Studienparameter, die für den gegebenen Patient zu diesem Visit erhoben wurden, verblindet war. Für die Datenerhebung war empfohlen, dass alle Befragungen in einem Studienzentrum durch die gleiche Person durchgeführt werden. Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde relativ zum BDI (Baseline Dyspnea Index Focal Score), der Datenerhebung zur Baseline dargestellt. Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der TDI in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert.</p>
DB2113374	<p>Als Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) zum Studienvisit V8 (Tag 168) berücksichtigt. Die Untersuchung der Veränderung der Atemnot gegenüber der Baseline erfolgte unter Anwendung eines Interview-basierten standardisierten Fragebogens. Für die Datenerhebung wurden die Patienten durch den Prüfarzt oder durch qualifizierte Mitglieder des Studienzentrums, die über ausreichende Kenntnisse zu respiratorischen Erkrankungen und Atemnot verfügten, vor der Durchführung von spirometrischen Untersuchungen befragt. Es war sichergestellt, dass der Interviewer bezüglich der weiteren Studienparameter, die für den gegebenen Patient zu diesem Visit erhoben wurden, verblindet war. Für die Datenerhebung war empfohlen, dass alle Befragungen in einem Studienzentrum durch die gleiche Person durchgeführt werden. Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde relativ zum BDI (Baseline Dyspnea Index Focal Score), der Datenerhebung zur Baseline dargestellt. Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der TDI in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert.</p>
ZEP117115	Nicht zutreffend.
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012)	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI - TDI und TDI Responder - in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360 und DB2113374

Die Studien DB2113360 und DB2113374 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes TDI erfolgte in beiden Studien für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 772 von 846 randomisierten Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012) und 789 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war in beiden Studien jeweils >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

Für die Analyse des Endpunktes TDI wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: TDI

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 4-26: Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
	Baseline (BDI Focal Score)		
	n [1]	205	201
	Mittelwert	6,1	6,1
	SD	2,02	1,97
	Median	6,0	6,0
	Min-Max	0-11	0-11
	Tag 168 (TDI Focal Score)		
	n [1]	177	173
	Mittelwert	2,4	2,4
	SD	3,11	3,05
	Median	2,0	3,0
	Min-Max	-5-9	-6-9
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
	n [2]	199	188
	LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,22)	2,4 (0,23)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,5)	
	p-Wert	0,721	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
	DB2113374		UMEC/VI 62,5/25
N		217	215
Population		ITT	ITT
Baseline (BDI)			
n [1]		215	213
Mittelwert		6,0	5,9
SD		2,00	2,17
Median		6,0	6,0
Min-Max		2-12	0-12

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Tag 168 (TDI Focal Score)	
n [1]	164	177
Mittelwert	2,4	2,1
SD	3,41	3,48
Median	3,0	2,0
Min-Max	-6-9	-6-9
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium (TDI Focal Score, Tag 168)	
n [2]	194	194
LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,25)	2,1 (0,25)
Differenz [3]	0,2	
95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,9)	
p-Wert	0,548	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studienzentrum, Interaktion von Studientag und BDI Focal Score und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
SD = Standardabweichung (Standard Deviation)		
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.49, Tab. 6.51, Tab. 6.53; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.49, Tab. 6.51, Tab. 6.53		

Es besteht eine geringe Verschlechterung des TDIs unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB2113360. Eine höhere Verbesserung des TDIs unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium besteht in der Studie DB2113374.

Die Differenz der Behandlungsarme UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zum Endpunkt TDI beträgt -0,1 in der Studie DB2113360 und 0,2 in der Studie DB2113374. In der Studie DB2113360 ist die Effektrichtung der Differenz zugunsten von Tiotropium und in der Studie DB2113374 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunktes TDI zeigte sich in den Studien DB2113360 und DB2113374 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und 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.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI zusammengefasst. Als Effektmaße werden die Mittelwertdifferenz und das Hedges' g verwendet.

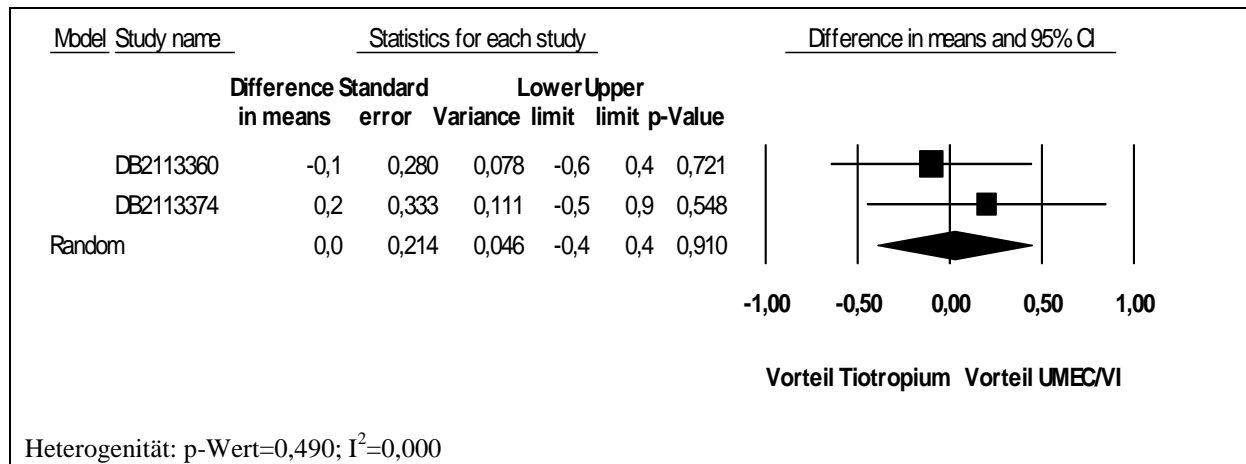


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für TDI aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

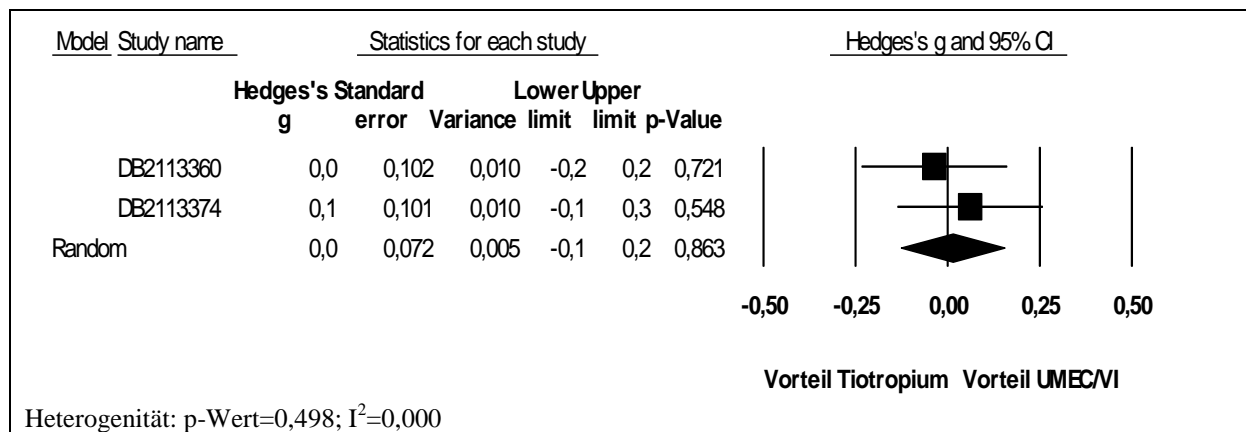


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für TDI aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

In der Analyse mit der vollständigen ITT-Population wurden ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse ohne Patienten des Prüfarztes 040688 erzielt.

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der DB2113360 im Abschnitt 6.3.2 dargestellt (³⁴GlaxoSmithKline 2012).

Endpunkt: TDI Responder

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 4-27: Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	199	188
Responder n (%) [2]	110 (55)	112 (60)
<u>Odds Ratio</u>	1,17	
95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,78)	
p-Wert	0,464	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	199	190
Responder n (%) [2]	110 (55)	113 (59)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	4,20	
95% Konfidenzintervall (%)	(-5,62; 14,02)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,28)	
p-Wert	0,414	
statistische	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal	

Studie	Ergebnisse für TDI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Methodik: Score, Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169 – Odds Ratio		
n [1]	194	194
Responder n (%) [2]	111 (57)	98 (51)
<u>Odds Ratio</u>	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,15)	
p-Wert	0,199	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	196	196
Responder n (%) [2]	113 (58)	100 (51)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,63	
95% Konfidenzintervall (%)	(-16,47; 3,21)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,06)	
p-Wert	0,224	
statistische Methodik:	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.316, Tab. 520.327; ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.387, Tab. 520.398		

Der Anteil an Patienten mit einem TDI von mindestens 1 ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB2113374 höher.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Reduktion und des Relativen Risikos ist in der Studie DB113360 zugunsten von Tiotropium und in der Studie DB113374 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder zeigte sich in den Studien DB2113360 und DB2113374 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und 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.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

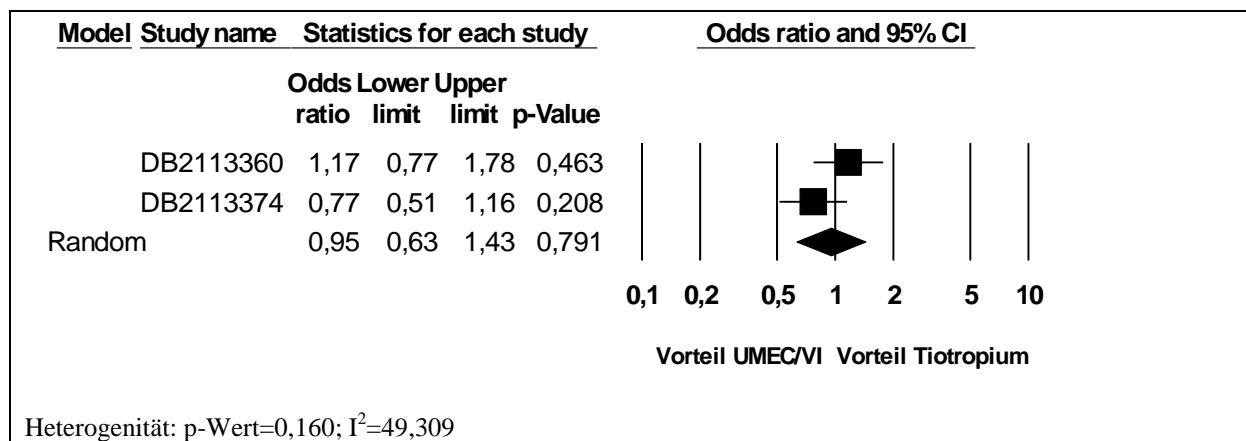


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für TDI Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio

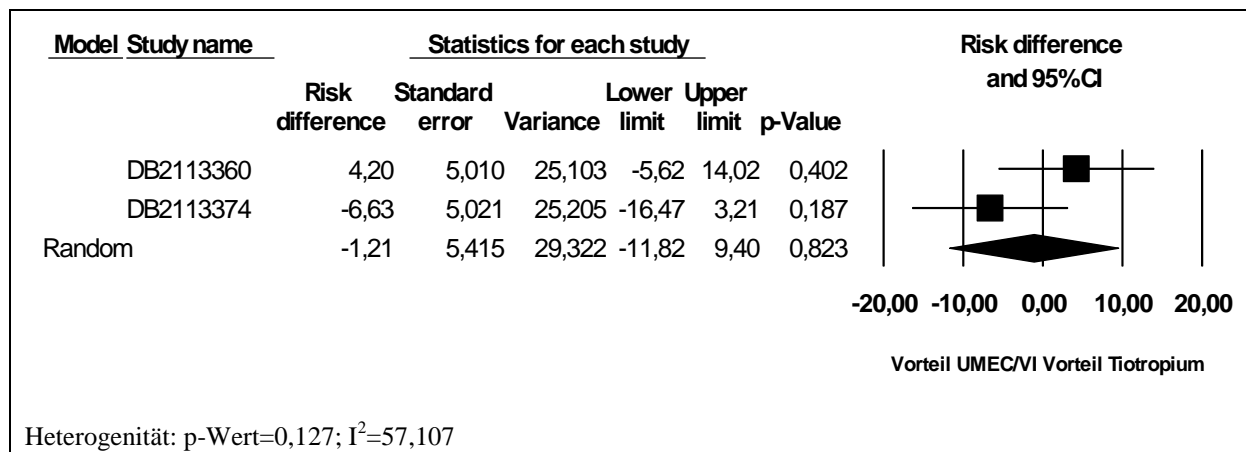


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für TDI Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

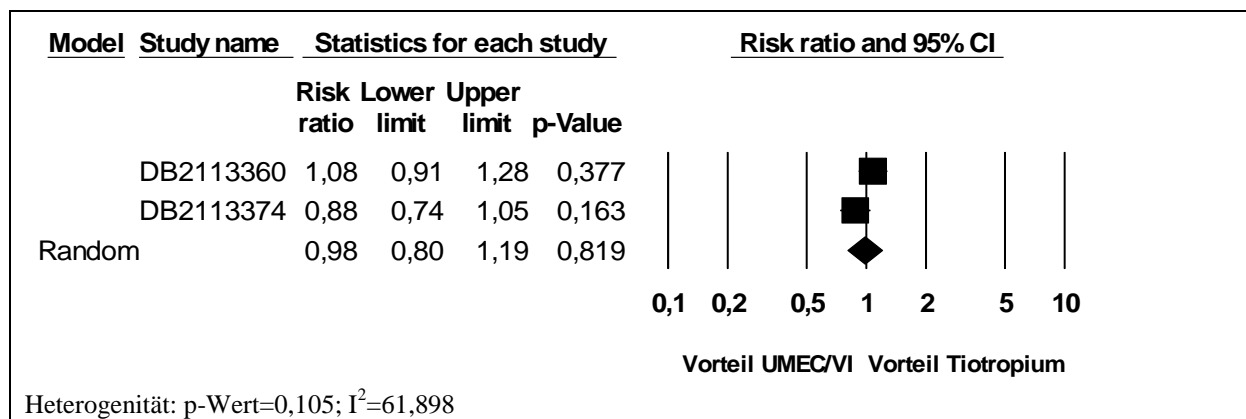


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für TDI Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und als Veränderung gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2).</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt.</p>
DB2113374	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und als Veränderung gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2).</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt.</p>
ZEP117115	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und als Veränderung gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2).</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt</p>
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) 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
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ZEP117115	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung erfolgte jeweils für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 724 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 715 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 816 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

Für die Analyse des Endpunktes Anzahl Patienten mit einer Notfallbehandlung wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat war.

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 4-30: Ergebnisse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Baseline [1]		

Studie	Ergebnisse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	n [2]	205	202
	Mittelwert	4,9	4,6
	SD	5,05	3,89
	Median	3,7	3,9
	Min-Max	0-31	0-24
	Woche 1-24 [1]		
	n [2]	189	180
	Mittelwert	2,7	3,1
	SD	3,46	3,58
	Median	1,9	2,3
	Min-Max	0-20	0-27
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	n [3]	187	179
	LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,20)	3,2 (0,21)
	Differenz [4]	-0,7	
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; -0,1)	
	p-Wert	0,022	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum		
	[1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag		
	[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum		
	[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell		
	[4] Differenz der LS-Mittelwerte		
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
	Baseline [1]		
	n [2]	213	212
	Mittelwert	5,4	5,6
	SD	5,05	5,11
	Median	4,2	4,4
	Min-Max	0-29	0-28
	Woche 1 24 [1]		
	n [2]	176	187
	Mittelwert	2,8	3,3

Studie	Ergebnisse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	SD	3,24	3,33
	Median	2,1	2,5
	Min-Max	0-19	0-18
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	n [3]	174	184
	LS-Mittelwert (SE)	2,9 (0,23)	3,5 (0,22)
	Differenz [4]	-0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; 0,0)	
	p-Wert	0,069	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum		
	[1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag		
	[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum		
	[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell		
	[4] Differenz der LS-Mittelwerte		
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	Baseline [1]		
	n [2]	446	444
	Mittelwert	3,3	3,2
	SD	3,37	3,16
	Median	2,3	2,3
	Min-Max	0 - 21	0- 26
	Woche 1- 24 [1]		
	n [2]	420	406
	Mittelwert	1,9	2,2
	SD	2,50	2,46
	Median	0,9	1,4
	Min-Max	0 - 15	0 - 15
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	n [3]	415	401
	LS-Mittelwert (SE)	1,8 (0,09)	2,3 (0,09)
	Differenz [4]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; -0,2)	

Studie	Ergebnisse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	p-Wert	<0,001
	statistische Methodik	<p>ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum</p> <p>[1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p>[4] Differenz der LS-Mittelwerte</p>
<p>SE = Standardfehler (Standard Error)</p> <p>SD = Standardabweichung (Standard Deviation)</p> <p>Quellen: (³⁴GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.47, Tab. 6.48; (³⁵GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.47, 6.48; (³²GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.49, Tab 6.50</p>		

Es besteht eine niedrigere mittlere Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien.

Die Differenz der Behandlungsarme UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) beträgt -0,7 in der Studie DB2113360, -0,6 in der Studie DB2113374 und -0,5 in der Studie ZEP117115. In allen drei Studien ist die Effektrichtung der Differenz zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunkts Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25. In der Studie DB2113374 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium hinsichtlich des Endpunkts Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag).

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) zusammengefasst. Als Effektmaß wird die Mittelwertdifferenz verwendet.

Der Einsatz von Notfallmedikation ist ein Maß für die Symptomatik, die Patienten als behandlungsbedürftig erleben (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008). Während ein MCID für validierte Fragebögen wie dem TDI oder SGRQ festgelegt wurde, trifft dies auf andere patientenrelevante Endpunkte, die direkt am Patienten beobachtet werden - wie Exazerbationen oder den Einsatz von Notfallmedikation - nicht zu.

Als Maß für eine mögliche Irrelevanzschwelle bei Notfallmedikation wurde deshalb auf eine IQWiG-Bewertung zur Notfallmedikation bei Asthma bronchiale (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008) zurückgegriffen. In dieser Bewertung wird auf eine statistisch signifikante Differenz in Bezug auf Notfallmedikation von 0,1 Inhalation/Tag hingewiesen. Das IQWiG bewertet diese statistisch signifikante Aussage mit „fraglicher Relevanz“ (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008), Seite 157). Im Weiteren wird deshalb eine Irrelevanzschwelle von 0,1 Inhalation/Tag für die Differenz der Inhalationen pro Studientag angenommen.

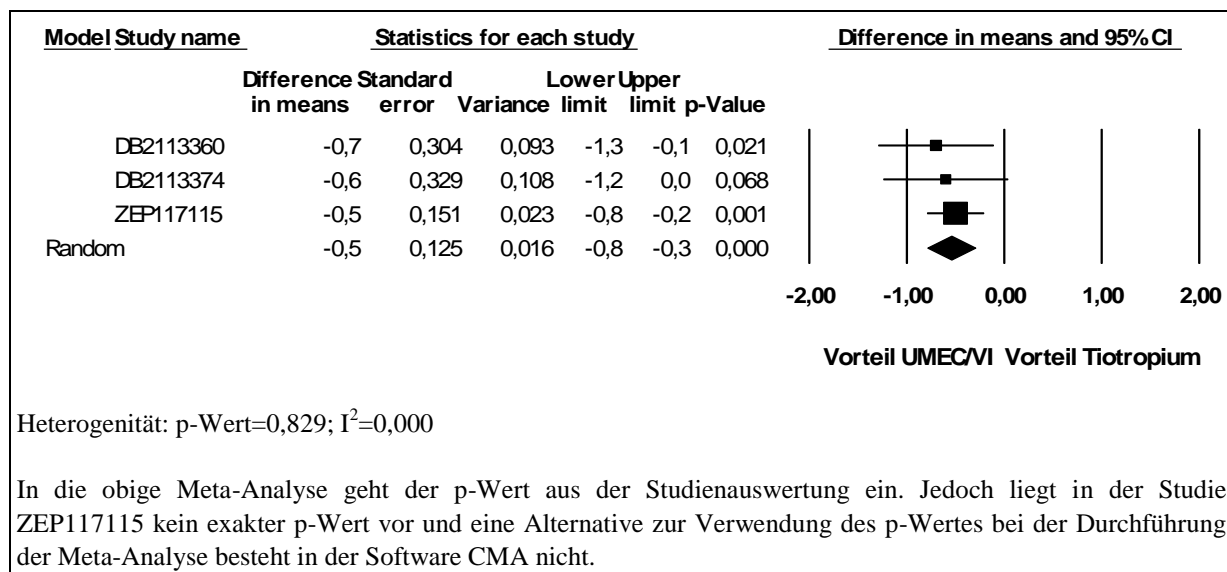


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt -0,5 [95 % KI (-0,8;-0,3)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 *Umeclidinium / Vilanterol (Anoro®)*

im Schnitt 0,5 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Da die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (-0,3) unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,1 liegt, handelt es sich bei dem beobachteten Unterschied um einen relevanten Unterschied.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Studientage ohne Notfallbehandlung – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Studientage ohne Notfallbehandlung

Studie	Operationalisierung
DB2113360	Der Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurde durch den prozentualen Anteil der Tage bestimmt, an denen gar keine Verabreichung Notfallmedikation erfolgte. Der Endpunkt wurde beginnend mit der Baseline über den gesamten Studienzeitraum von 24 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt mittels eines ANCOVA Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen.
DB2113374	Der Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurde durch den prozentualen Anteil der Tage bestimmt, an denen keine gar Verabreichung von Notfallmedikation erfolgte. Der Endpunkt wurde beginnend mit der Baseline über den gesamten Studienzeitraum von 24 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt mittels eines ANCOVA Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen.
ZEP117115	Der Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurde durch den prozentualen Anteil der Tage bestimmt, an denen gar keine Verabreichung von Notfallmedikation erfolgte. Der Endpunkt wurde beginnend mit der Baseline über den gesamten Studienzeitraum von 24 Wochen erhoben. Die Auswertung erfolgt mittels eines ANCOVA Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen.
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studientage ohne Notfallbehandlung 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
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ZEP117115	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 732 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 715 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012), 816 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

Für die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat war.

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 4-33: Ergebnisse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25
	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüferärztes 040688

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Baseline	
	n [1]	205
	Mittelwert	22,9
	SD	35,46
	Median	0,0
	Min-Max	0-100
	Woche 1 – 24	
	n [1]	189
	Mittelwert	41,0
	SD	40,56
	Median	25,9
	Min-Max	0-100
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	<u>n [2]</u>	187
	<u>LS-Mittelwert (SE)</u>	42,1 (2,48)
	<u>Differenz [3]</u>	6,0
	<u>95% Konfidenzintervall</u>	(-1,0; 12,9)
	<u>p-Wert</u>	0,092
	<u>statistische Methodik</u>	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [3] Differenz der LS-Mittelwerte
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	Population	ITT
	Baseline	
	n [1]	213
	Mittelwert	22,3
	SD	36,25
	Median	0,0
	Min-Max	0-100
	Woche 1-24	
	n [1]	176
	Mittelwert	39,7

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	SD	40,72	39,78
	Median	20,0	6,3
	Min-Max	0-100	0-100
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	<u>n [2]</u>	174	184
	<u>LS-Mittelwert (SE)</u>	40,1 (2,65)	34,8 (2,58)
	<u>Differenz [3]</u>	5,3	
	<u>95% Konfidenzintervall</u>	(-2,0; 12,5)	
	<u>p-Wert</u>	0,152	
	<u>statistische Methodik</u>	<p><u>ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region</u></p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	Baseline		
	<u>n [1]</u>	446	444
	Mittelwert	24,6	26,4
	SD	35,15	36,29
	Median	0,0	0,0
	Min-Max	0-100	0-100
	Woche 1-24		
	<u>n [1]</u>	420	406
	Mittelwert	46,1	41,3
	SD	39,89	39,97
	Median	43,1	27,4
	Min-Max	0-100	0-100
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	<u>n [2]</u>	415	401
	<u>LS-Mittelwert (SE)</u>	47,1 (1,58)	39,6 (1,60)
	<u>Differenz [3]</u>	7,6	
	<u>95% Konfidenzintervall</u>	(3,1; 12,0)	
	<u>p-Wert</u>	<0,001	

Studie	Ergebnisse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
	<p><u>ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region</u></p> <p><u>statistische Methodik</u></p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>
<p>SE = Standardfehler (Standard Error) SD = Standardabweichung (Standard Deviation)</p> <p>Quellen; (³⁴GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.46; (²⁹GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.81; (³⁰GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.188; (³⁵GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.46; (³²GlaxoSmithKline 2013) Tab.6.48; (⁵⁶GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.265;</p>	

Es besteht eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien.

Die Differenz der Behandlungsarme UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium beträgt 6,0 Prozent der Studientage in der Studie DB2113360, 5,3 Prozent der Studientage in der Studie DB2113374 und 7,6 Prozent der Studientage in der Studie ZEP117115. In allen drei Studien ist die Effektrichtung der Differenz zugunsten von UMEC/VI 62,5/25, da der Anteil der Studientage ohne Notfallbehandlung durch UMEC/VI 62,5/25 erhöht wurde.

Hinsichtlich des Endpunkts Studientagen ohne Notfallbehandlung zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25. In den Studien DB2113360 und DB2113374 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium hinsichtlich des Endpunkts Studientage ohne Notfallbehandlung.

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium bezüglich des

Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung zusammengefasst. Als Effektmaße werden die Mittelwertdifferenz und das Hedges' g verwendet.

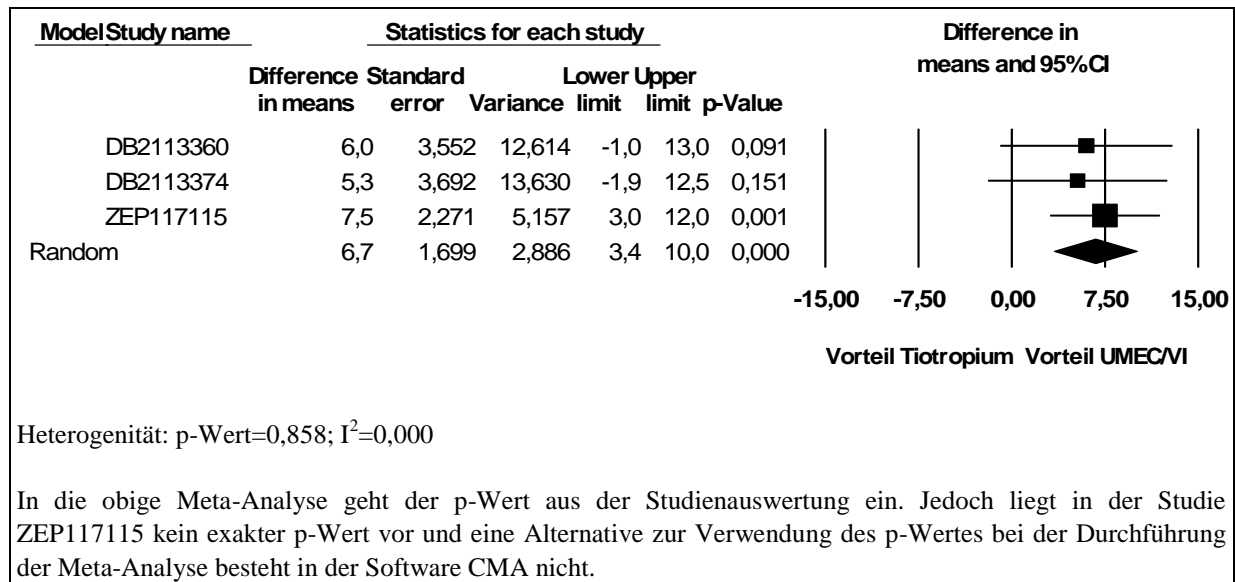


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität ist gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) nicht bedeutsam.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt 6,7 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (3,4; 10,0)]. Bei einer Studiendauer von 24 Wochen (168 Tagen) entspricht dies einem mittleren Unterschied von mehr als 11 Tagen (6,7% von 168 Tagen) ohne Notfallmedikation.

Bei Hochrechnung der Ergebnisse dieser 168 Tage-dauernden Studien auf ein Jahr mit 365 Tagen, ergibt sich ein mittlerer Unterschied von 24 Tagen, an dem gar keine Notfallmedikation benötigt wird wenn Anoro[®] inhaliert wird gegenüber der Inhalation von Tiotropium („notfallfreie Tage“).

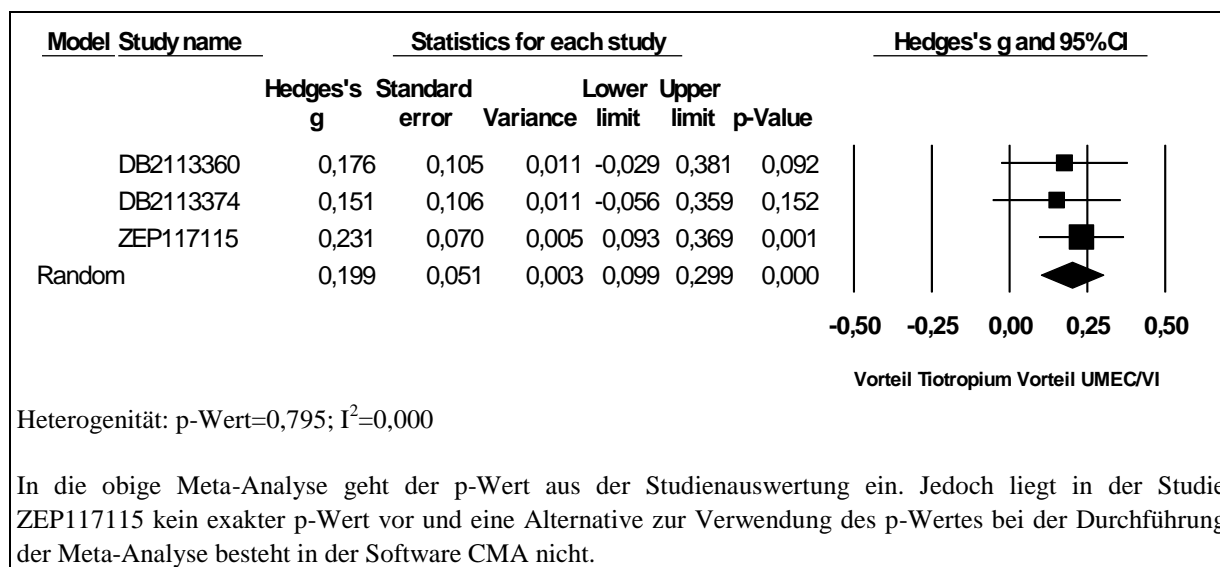


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallbehandlung (%) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g

Das aus der Meta-Analyse resultierende Hedges' g beträgt 0,199 [95% KI: 0,099; 0,299].

4.3.1.3.1.5 Endpunkt: COPD Exazerbation – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von COPD Exazerbation

Studie	Operationalisierung
DB2113360	COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation hinaus, erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide, und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz mit und ohne Hospitalisierung. COPD Exazerbationen wurden auf der COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. Patienten mit einer COPD Exazerbation während der Run-In Studienphase wurden von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen ohne Möglichkeit eines erneuten Screenings. Patienten mit einer COPD Exazerbation während der Studienphase waren von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Der Studienzeitraum für die Dokumentation von COPD Exazerbationen reichte vom Beginn der Studie bis zur Beendigung der Follow-Up Studienphase. COPD Exazerbationen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse berichtet, da sie mit der untersuchten Erkrankung assoziiert waren. COPD Symptome, die im Patiententagebuch berichtet wurden, wurden nicht als unerwünschte Ereignisse betrachtet und wurden nicht im eCRF dokumentiert.
DB2113374	COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation hinaus, erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide, und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz mit und ohne Hospitalisierung. COPD Exazerbationen wurden auf der COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. Patienten mit einer COPD Exazerbation während der Run-In Studienphase wurden von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen ohne Möglichkeit eines erneuten Screenings.

Studie	Operationalisierung
	Patienten mit einer COPD Exazerbation während der Studienphase waren von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Der Studienzeitraum für die Dokumentation von COPD Exazerbationen reichte vom Beginn der Studie bis zur Beendigung der Follow-Up Studienphase. COPD Exazerbationen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse berichtet, da sie mit der untersuchten Erkrankung assoziiert waren. COPD Symptome, die im Patiententagebuch berichtet wurden, wurden nicht als unerwünschte Ereignisse betrachtet und wurden nicht im eCRF dokumentiert.
ZEP117115	COPD Exazerbationen waren definiert als eine akute Verschlechterung der COPD Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studienmedikation und Notfallmedikation hinaus, erforderte. Hierin eingeschlossen sind Antibiotika, systemische Kortikosteroide, und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz mit und ohne Hospitalisierung. COPD Exazerbationen zwischen Einwilligung in die Studienteilnahme und Randomisierung wurden als ja/nein Ereignis dokumentiert. COPD Exazerbationen wurden auf der COPD Exazerbationsseite des eCRF dokumentiert. Patienten mit einer COPD Exazerbation während der Run-In Studienphase wurden von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen ohne Möglichkeit eines erneuten Screenings. Patienten mit einer COPD Exazerbation während der Studienphase waren von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Der Studienzeitraum für die Dokumentation von COPD Exazerbationen reichte vom Beginn der Studie bis zur Beendigung der Follow-Up Studienphase. COPD Exazerbationen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse berichtet, da sie mit der untersuchten Erkrankung assoziiert waren, außer sie erfüllten die Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für COPD Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360 und DB2113374 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation erfolgte jeweils für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 823 von 846 randomisierten Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012) und 869 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 905 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils <5%.

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

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 4-36: Ergebnisse für COPD Exazerbation mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbation mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
n (%) [1]	14 (7)	11 (5)
<u>Odds Ratio [2]</u>	1,266	
95% Konfidenzintervall [2]	(0,561; 2,859)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%) [2]</u>	1,345	
95% Konfidenzintervall [2]	(-3,282; 5,971)	
<u>Relatives Risiko [2]</u>	1,248	
95% Konfidenzintervall [2]	(0,580; 2,684)	
p-Wert [2]	0,6809	
statistische Methodik	zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit einer COPD Exazerbation [2] eigene Berechnung	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
n (%) [1]	26 (12)	14 (7)
<u>Odds Ratio [2]</u>	1,954	
95% Konfidenzintervall [2]	(0,991; 3,855)	

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbation mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%) [2]</u>	5,470
	95% Konfidenzintervall [2]	(0,034; 10,906)
	<u>Relatives Risiko [2]</u>	1,850
	95% Konfidenzintervall [2]	(0,988; 3,426)
	p-Wert [2]	0,0669
	statistische Methodik	zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit einer COPD Exazerbation [2] eigene Berechnung
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
	n (%) [1]	16 (4)
	<u>Odds Ratio [2]</u>	0,532
	95% Konfidenzintervall [2]	(0,285; 0,993)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%) [2]</u>	-2,906
	95% Konfidenzintervall [2]	(-5,735; -0,077)
	<u>Relatives Risiko [2]</u>	0,548
	95% Konfidenzintervall [2]	(0,302; 0,995)
	p-Wert [2]	0,0476
	statistische Methodik	zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit einer COPD Exazerbation [2] eigene Berechnung
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.79; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.79; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab.6.59		

Insgesamt ist der Anteil der Patienten mit einer COPD Exazerbation in beiden Behandlungsarmen gering.

Der Anteil an Patienten mit einer COPD Exazerbation ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB2113360 und DB2113374 höher. In der Studie ZEP117115 ist der Anteil an Patienten mit einer COPD Exazerbation niedriger. Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Reduktion und des relativen Risikos ist in den Studien DB113360 und DB2113374 zugunsten von Tiotropium

Demgegenüber zeigt die Studie ZEP117115 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von UMEC/VI 62,5/25 gegenüber Tiotropium. In der Studie ZEP117115 ist der Anteil an Patienten mit einer COPD Exazerbation unter UMEC/VI signifikant niedriger als unter Tiotropium ($p=0,0476$). Das relative Risiko lag bei 0,548 (95% Konfidenzintervall: 0,302; 0,995). Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Reduktion und des relativen Risikos ist in der Studie ZEP117115 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Mortalität zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

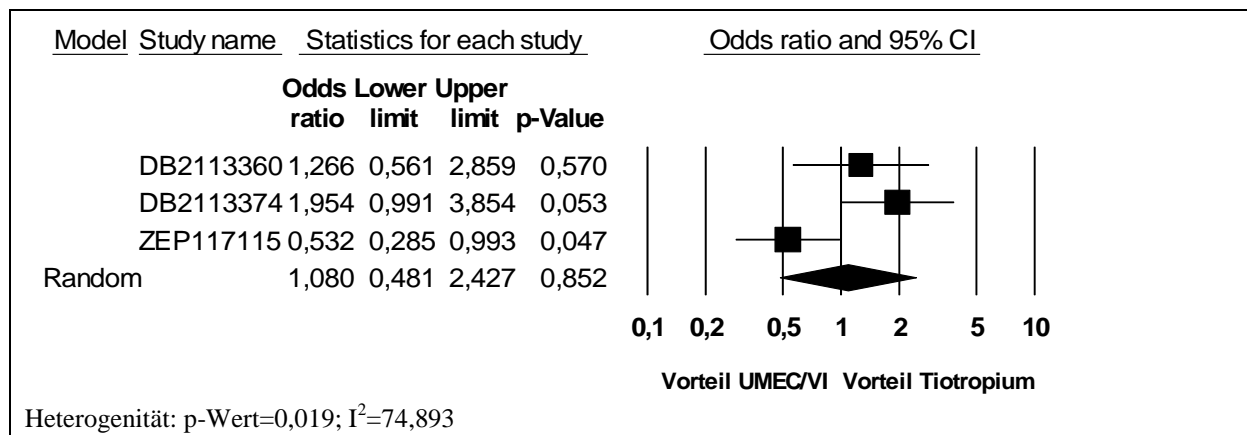


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für COPD Exazerbation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio

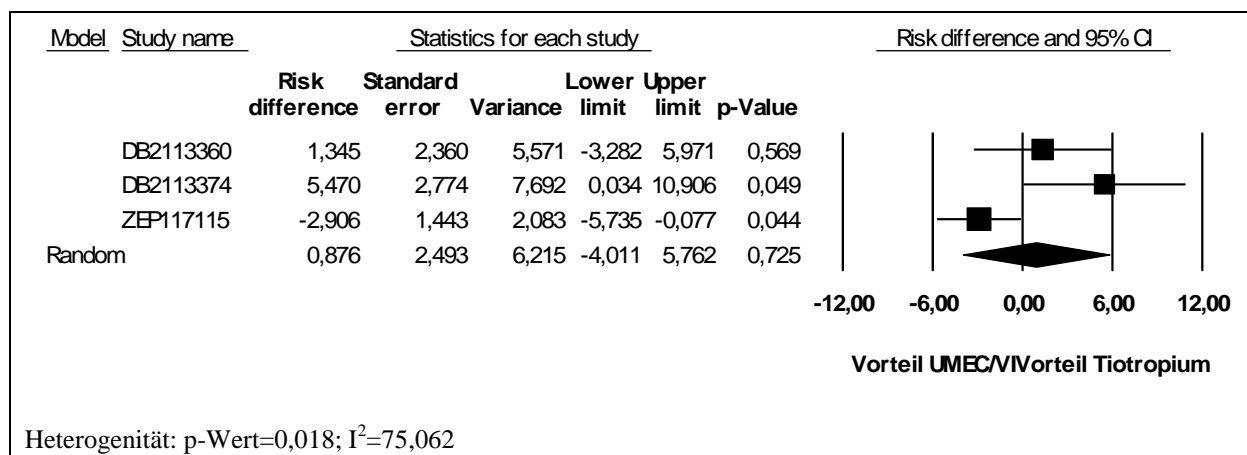


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für COPD Exazerbation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

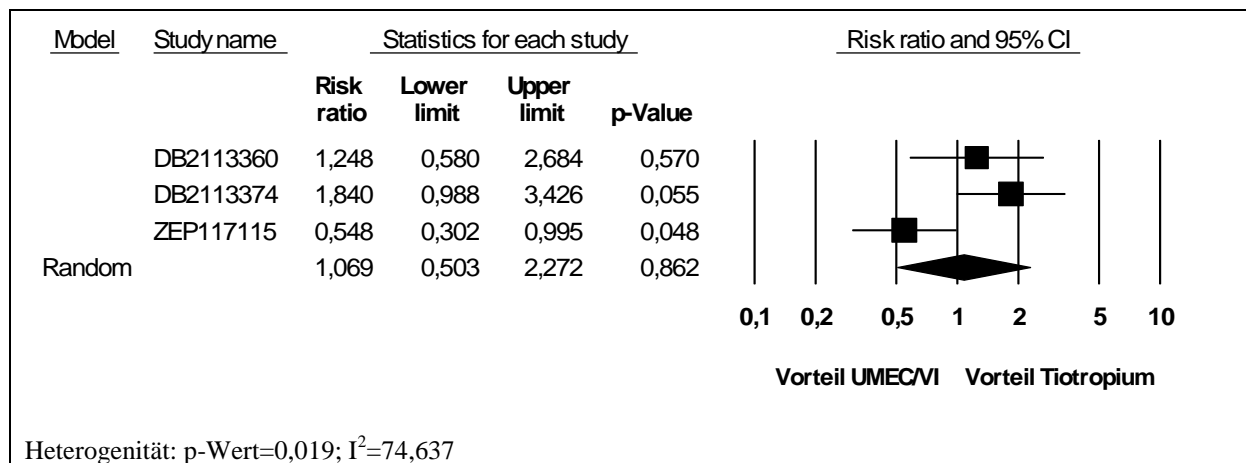


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für COPD Exazerbation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als substantiell/erheblich eingestuft. Deshalb wird die meta-analytische Darstellung und Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)– RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von FEV₁ (Talspiegel)

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Der FEV₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV₁-Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 168 und 169 erhoben wurden.</p>
DB2113374	<p>Der FEV₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV₁-Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 168 und 169 erhoben wurden.</p>
ZEP117115	<p>Der FEV₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV₁-Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 140, 168 und 169 erhoben wurden.</p>
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV₁ (Talspiegel) 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
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) erfolgte jeweils für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 815 von 846 randomisierten Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 857 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 902 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

Für die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) ergeben sich in keiner der drei Studien Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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 4-39: Ergebnisse für FEV₁ (Talspiegel) (L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Baseline		
n [1]	207	203
Mittelwert	1,319	1,289
SD	0,5262	0,5309
Median	1,220	1,200
Min-Max	0,37-3,04	0,39-3,49
Tag 169		
n [1]	177	173
Mittelwert	1,545	1,426
SD	0,5393	0,5588
Median	1,505	1,365
Min-Max	0,47- 3,25	0,41- 3,31
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
n [2]	207	201
LS-Mittelwert (SE)	1,521 (0,0183)	1,431 (0,0186)
Differenz [3]	0,090	
95% Konfidenzintervall	(0,039; 0,141)	
p-Wert [4]	<0,001	
statistische Methodik	<p>MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die am Studientag 1 jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p>[4] Der p-Wert wird beim hierarchischen Testen in der Studienausswertung als signifikant betrachtet.</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Baseline	
n [1]	216	215
Mittelwert	1,162	1,158
SD	0,4791	0,4487
Median	1,073	1,090
Min-Max	0,31-2,86	0,37-2,32
	Tag 169	
n [1]	162	175
Mittelwert	1,394	1,325
SD	0,5078	0,4982
Median	1,280	1,250
Min-Max	0,45-3,11	0,43-2,61
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
n [2]	212	213
LS-Mittelwert (SE)	1,355 (0,0180)	1,295 (0,0176)
Differenz [3]	0,060	
95% Konfidenzintervall	(0,010; 0,109)	
p-Wert [4]	0,018	
statistische Methodik	<p>MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] Auf Grund der hierarchischen Testproblematik wird der p-Wert in der Studiauswertung als nicht signifikant betrachtet</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
	Baseline	
n [1]	454	451
Mittelwert	1,248	1,251
SD	0,4922	0,4946
Median	1,197	1,155
Min-Max	0,35-2,72	0,33-2,82
	Tag 169	
n [1]	400	388

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Mittelwert	1,472	1,376
SD	0,5372	0,5145
Median	1,420	1,293
Min-Max	0,44-3,07	0,39-3,43
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
n [2]	453	449
LS- Mittelwert (SE)	1,457 (0,01114)	1,345 (0,0115)
Differenz [3]	0,112	
95% Konfidenzintervall	(0,081; 0,144)	
p-Wert	<0,001	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
SD = Standardabweichung (Standard Deviation)		
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05		

Im FEV₁ (Talspiegel) besteht eine höhere Verbesserung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien.

Die Differenz der Behandlungsarme UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zum Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) beträgt 0,090 L in der Studie DB2113360, 0,060 L in der Studie DB2113374 und 0,112 L in der Studie ZEP117115. In allen drei Studien ist die Effektrichtung der Differenz zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunkts FEV₁ (Talspiegel) zeigte sich in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) zusammengefasst. Als Effektmaße werden die Mittelwertdifferenz und das Hedges' g verwendet.

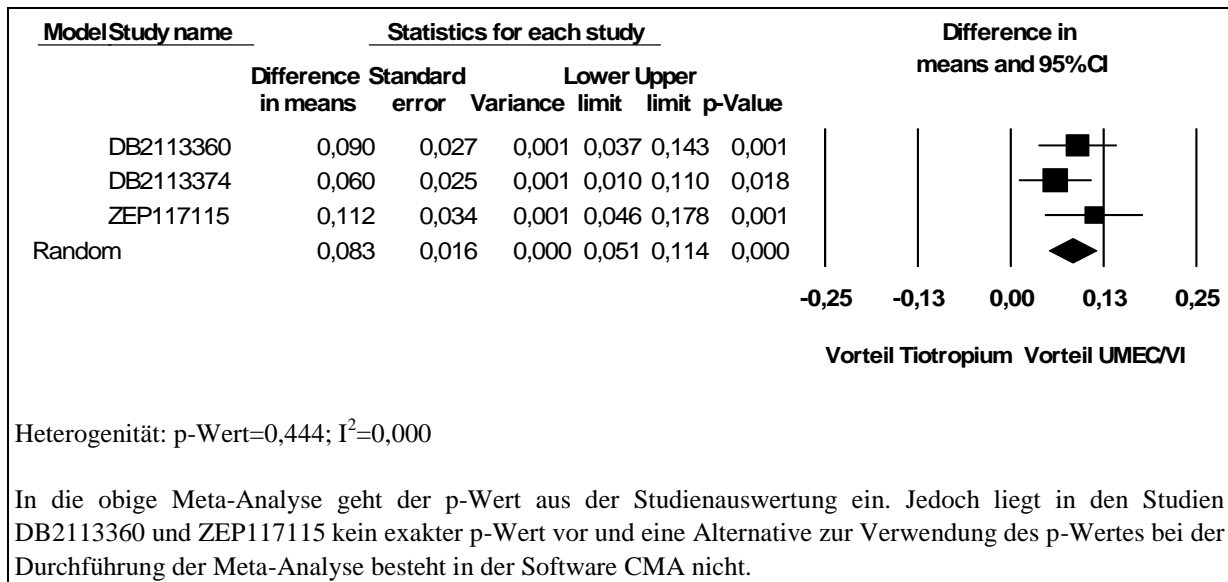


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

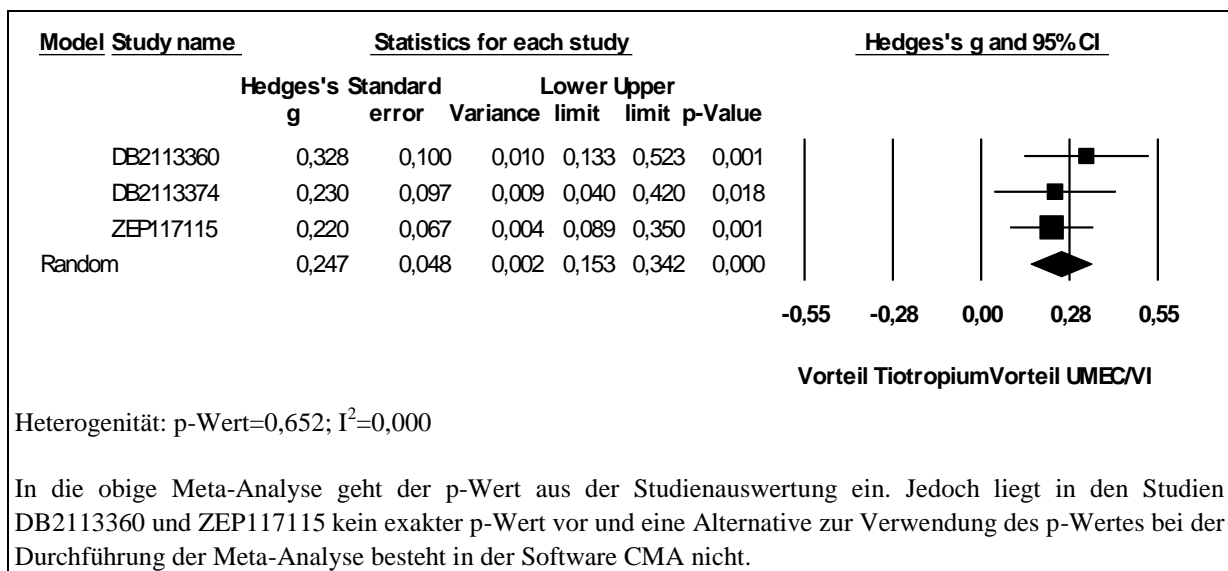


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für

Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt 0,247 L [95 % KI (0,153; 0,342)] und das aus der Meta-Analyse resultierende Hedges' g beträgt 0,247 L [95 % KI (0,153; 0,342)].

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

DB2113360

In der Studie DB2113360 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Untersuchung auf „Missing Date Pattern“
- Multiple Imputationsmethoden
- Interaktionstest
- Analyse mit der vollständigen ITT-Population (Einschließlich der Patienten des Prüfarztes 040688)

Details zur Untersuchung auf „Missing Date Pattern“ sind im Studienbericht in den Tabellen 10.05 bis 10.08) dargestellt.

Bei der Anwendung von multiplen Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse wie in der primären MMRM Analyse erzielt.

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) nicht signifikant:

- Medikation und Raucherstatus
- Medikation und Studienzentrum
- Medikation und Baseline
- Medikation und ICS-Gebrauch
- Medikation und Prozentual vorhergesagter FEV₁

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 signifikant ($p \leq 0,1$):

- Medikation und Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

In der Analyse mit der vollständigen ITT-Population wurden ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse ohne Patienten des Prüfarztes 040688 erzielt.

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der DB2113360 im Abschnitt 6.1.3 dargestellt (³⁴GlaxoSmithKline 2012).

DB2113374

In der Studie DB2113374 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Untersuchung auf „Missing Date Pattern“
- Multiple Imputationsmethoden
- Interaktionstest

Details zur Untersuchung auf „Missing Date Pattern“ sind im Studienbericht in den Tabellen 10.05 bis 10.08 dargestellt.

Bei der Anwendung von multiplen Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse wie in der primären MMRM Analyse erzielt.

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) nicht signifikant:

- Medikation und Studienzentrum
- Medikation und Baseline
- Medikation und ICS-Gebrauch
- Medikation und Prozentual vorhergesagter FEV₁

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) signifikant ($p \leq 0,1$) und für FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 nicht signifikant:

- Medikation und Raucherstatus

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 signifikant ($p \leq 0,1$):

- Medikation und Rückbildung der Obstruktion Salbutamol

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der DB2113374 im Abschnitt 6.1.3 dargestellt (³⁵GlaxoSmithKline 2012).

ZEP117115

In der Studie ZEP117115 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Untersuchung auf „Missing Date Pattern“
- Multiple Imputationsmethoden
- Interaktionstest

Details zur Untersuchung auf „Missing Date Pattern“ sind im Studienbericht in den Tabellen 10.05 bis 10.08 dargestellt.

Bei der Anwendung von multiplen Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse wie in der primären MMRM Analyse erzielt.

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) nicht signifikant:

- Medikation und Studienzentrum
- Medikation und Baseline

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) signifikant ($p \leq 0,1$) und für FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 nicht signifikant:

- Medikation und ICS-Gebrauch

Folgende Interaktionen waren für FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 signifikant ($p \leq 0,1$):

- Medikation und Raucherstatus
- Medikation und Rückbildung der Obstruktion Salbutamol

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der ZEP117115 im Abschnitt 6.1.3 dargestellt (³²GlaxoSmithKline 2013).

Hochrechnung der beobachteten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte

Im Rahmen der im Kapitel 4.5.4 ausführlich dargestellten Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ (Talspiegel) wurde der Zusammenhang zwischen FEV₁ (Talspiegel) und etablierten patientenrelevanten Endpunkten wie SGRQ und TDI berechnet – auf der Basis von 52 Studien an mehr als 60.000 erwachsenen COPD-Patienten. Die entsprechende gewichtete Regression von FEV₁ (Talspiegel) auf SGRQ bzw. TDI ist in den Abbildung 4-195 (für SGRQ) bzw. Abbildung 4-197 (für TDI) dargestellt. Daraus ergeben

sich folgende hochgerechnete Effekte – auf Basis der in der Meta-Analyse beobachteten Mittelwertsdifferenz von 0,083 L (entsprechend 83 ml).

$$\text{SGRQ} : 3,206 + 0,026 \cdot 83 \text{ ml} = 5,364$$

$$\text{TDI} : 1,197 + 0,006 \cdot 83 \text{ ml} = 1,695$$

Diese hochgerechneten Effekte liegen oberhalb der etablierten MCIDs für SGRQ (von 4), bzw. für TDI (von 1) und können somit als weiterer Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen angesehen werden.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Gewichteter mittlerer FEV₁

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Der Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ war definiert durch Messungen der Lungenfunktion innerhalb eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation zum Studientag 168 (Studienvisit V8). Wiederholte Erhebungen des FEV₁ nach Verabreichung der Studienmedikation erlaubten eine Einschätzung des bronchodilatatorischen Verlaufs und der maximalen, bronchodilatatorischen Antwort.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden.</p>
DB2113374	<p>Der Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ war definiert durch Messungen der Lungenfunktion innerhalb eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation zum Studientag 168 (Studienvisit V8). Wiederholte Erhebungen des FEV₁ nach Verabreichung der Studienmedikation erlaubten eine Einschätzung des bronchodilatatorischen Verlaufs und der maximalen, bronchodilatatorischen Antwort.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden.</p>
ZEP117115	<p>Der Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ war definiert durch Messungen der Lungenfunktion innerhalb eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation zum Studientag 168 (Studienvisit V8). Wiederholte Erhebungen des FEV₁ nach Verabreichung der Studienmedikation erlaubten eine Einschätzung des bronchodilatatorischen Verlaufs und der maximalen, bronchodilatatorischen Antwort.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden.</p>
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichteter mittlerer FEV₁ 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
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 169 erfolgte jeweils für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 819 von 846 randomisierten Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 864 von 872 randomisierte Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 901 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war für alle drei Studien <5%.

Für die Analyse des Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ ergeben sich für keine der Studien Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

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 4-42: Ergebnisse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
	Baseline		
	n [1]	207	203
	Mittelwert	1,319	1,289
	SD	0,5262	0,5309
	Median	1,220	1,200
	Min-Max	0,37-3,04	0,39-3,49
	Tag 168		
	n [1]	173	168
	Mittelwert	1,574	1,483
	SD	0,5277	0,5573
	Median	1497	1,421
	Min-Max	0,52-3,31	0,45-3,60
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	n [2]	207	202
	LS-Mittelwert (SE)	1,567 (0,0183)	1,494 (0,0187)
	Differenz [3]	0,074	
	95% Konfidenzintervall	(0,022; 0,125)	
	p-Wert [4]	0,005	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
		[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
	[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[3] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[4] Der p-Wert wird beim hierarchischen Testen in der Studienauewertung als signifikant betrachtet.		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Baseline	
n [1]	216	215
Mittelwert	1,162	1,158
SD	0,4791	0,4487
Median	1,073	1,090
Min-Max	0,31-2,86	0,37-2,32
	Tag 168	
n [1]	162	172
Mittelwert	1,471	1,372
SD	0,5197	0,4973
Median	1,375	1,343
Min-Max	0,51-3,08	0,42-2,74
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
n [2]	215	214
LS-Mittelwert (SE)	1,422 (0,0168)	1,326 (0,0165)
Differenz [3]	0,096	
95% Konfidenzintervall	(0;050; 0,142)	
p-Wert [4]	<0,001	
statistische Methodik	<p>MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p>[4] Auf Grund der hierarchischen Testproblematik wird der p-Wert in der Studienausswertung als nicht signifikant betrachtet</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
	Baseline	
n [1]	454	451
Mittelwert	1,248	1,251
SD	0,4922	0,4946
Median	1,197	1,155
Min-Max	0,35-2,72	0,33-2,82
	Tag 168	
n [1]	404	387

Studie	Ergebnisse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Mittelwert	1,542	1,455
SD	0,5588	0,5408
Median	1,486	1,404
Min-Max	0,41-3,29	0,40-3,19
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
n [2]	454	447
LS-Mittelwert (SE)	1,527 (0,0124)	1,422 (0,0126)
Differenz [3]	0,105	
95% Konfidenzintervall	(0,071; 0,140)	
p-Wert	<0,001	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
SD = Standardabweichung (Standard Deviation)		
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.15, Tab. 6.17; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.15, 6.17; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.01, Tab. 6.16, Tab. 6.18		

Bei dem Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ besteht eine höhere Verbesserung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien.

Die Differenz der Behandlungsarme UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zum Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ beträgt 0,074 L in der Studie DB2113360, 0,096 L in der Studie DB2113374 und 0,105 L in der Studie ZEP117115. In allen drei Studien ist die Effektrichtung der Differenz zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunkts Gewichteter mittlerer FEV₁ zeigte sich in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

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

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von dem gewichteten mittleren FEV₁ zum Tag 168 zusammengefasst. Als Effektmaße werden die Mittelwertdifferenz das Hedges' g verwendet.

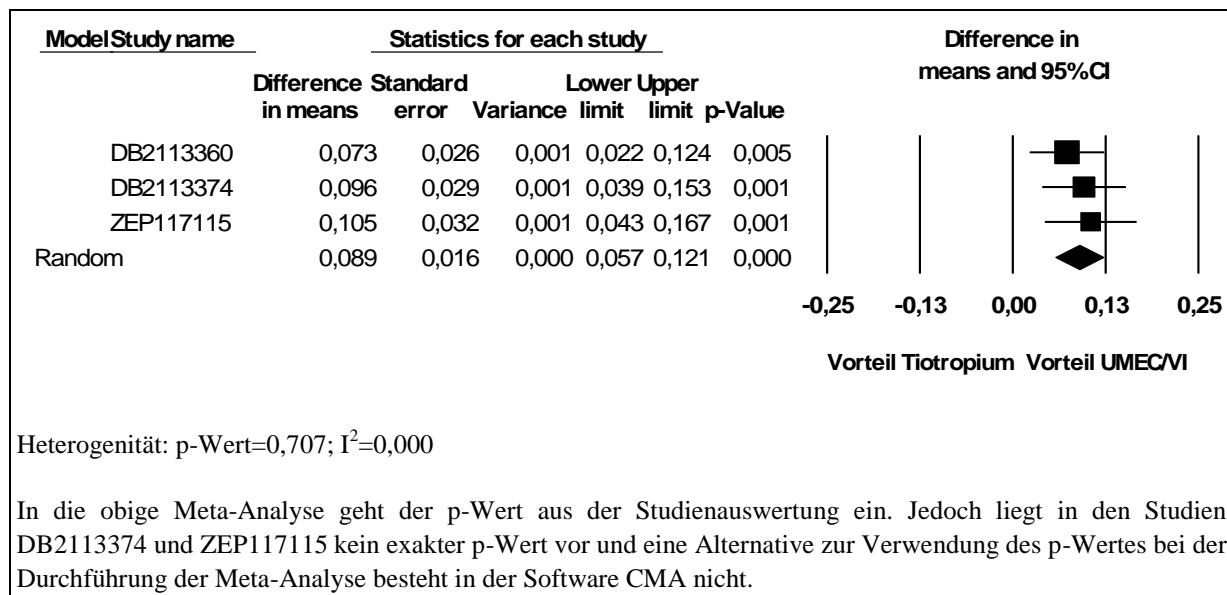


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

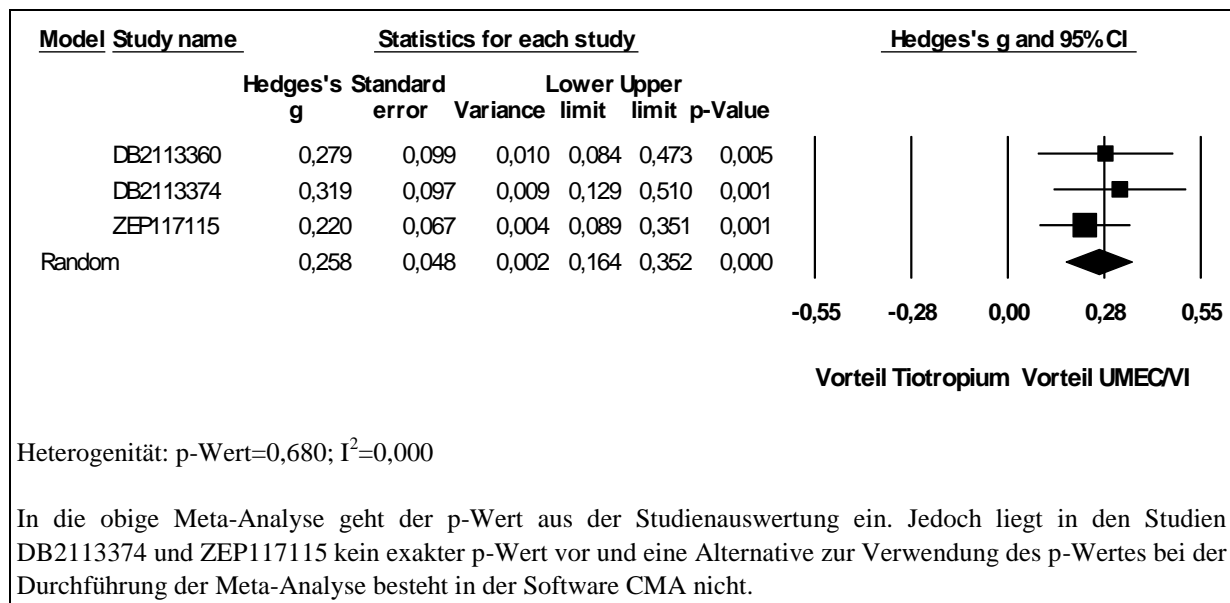


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV_1 (L) aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von „Gewichteter mittlerer FEV_1 “ ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Das aus der Meta-Analyse resultierende Hedges' g beträgt 0,258 L [95 % KI (0,164; 0,352)] und die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt 0,089 L [95 % KI (0,057; 0,121)].

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

DB2113360

In der Studie DB2113360 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Untersuchung auf „Missing Date Pattern“
- Multiple Imputationsmethoden
- Interaktionstest
- Analyse mit der vollständigen ITT-Population (Einschließlich der Patienten des Prüfarztes 040688)

Details zur Untersuchung auf „Missing Date Pattern“ sind im Studienbericht in den Tabellen 10.15 bis 10.18 dargestellt.

Bei der Anwendung von multiplen Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse wie in der primären MMRM Analyse erzielt.

Folgende Interaktionen waren für Gewichteter mittlerer FEV₁ nicht signifikant:

- Medikation und Raucherstatus
- Medikation und Studienzentrum
- Medikation und Baseline
- Medikation und ICS-Gebrauch
- Medikation und Prozentual vorhergesagter FEV₁

Folgende Interaktionen waren für Gewichteter mittlerer FEV₁ und Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168 signifikant ($p \leq 0,1$):

- Medikation und Rückbildung der Obstruktion Salbutamol

In der Analyse mit der vollständigen ITT-Population wurden ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse ohne Patienten des Prüfarztes 040688 erzielt.

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der DB2113360 im Abschnitt 6.2.2 dargestellt (³⁴GlaxoSmithKline 2012).

DB2113374

In der Studie DB2113374 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Untersuchung auf „Missing Date Pattern“
- Multiple Imputationsmethoden
- Interaktionstest

Details zur Untersuchung auf „Missing Date Pattern“ sind im Studienbericht in den Tabellen 10.15 bis 10.18 dargestellt.

Bei der Anwendung von multiplen Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse wie in der primären MMRM Analyse erzielt.

Folgende Interaktionen waren für Gewichteter mittlerer FEV₁ nicht signifikant:

- Medikation und Studienzentrum
- Medikation und ICS-Gebrauch
- Medikation und Prozentual vorhergesagter FEV₁

Folgende Interaktionen waren für Gewichteter mittlerer FEV₁ signifikant ($p \leq 0,1$) und für FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 168 nicht signifikant:

- Medikation und Raucherstatus

Folgende Interaktionen waren für Gewichteter mittlerer FEV₁ und Gewichteter mittlerer FEV₁ zum Tag 168 signifikant ($p \leq 0,1$):

- Medikation und Rückbildung der Obstruktion Salbutamol
- Medikation und Baseline

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der DB2113374 im Abschnitt 6.2.1.1 dargestellt (³⁵GlaxoSmithKline 2012).

ZEP117115

In der Studie ZEP117115 wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Untersuchung auf „Missing Date Pattern“
- Multiple Imputationsmethoden
- Interaktionstest

Details zur Untersuchung auf „Missing Date Pattern“ sind im Studienbericht in den Tabellen 10.15 bis 10.18 dargestellt.

Bei der Anwendung von multiplen Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse wie in der primären MMRM Analyse erzielt.

Es waren alle Interaktionen für Gewichteter mittlerer FEV₁ nicht signifikant.

Weitere Details zur Sensitivitätsanalyse sind in dem Studienbericht der ZEP117115 im Abschnitt 6.2.2 dargestellt (³²GlaxoSmithKline 2013).

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: FEV₁ Responder- RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von FEV₁ Responder

Studie	Operationalisierung
DB2113360	Berücksichtigt wurden alle Patienten mit einem Anstieg des FEV ₁ (Talspiegel) von ≥ 100 ml gegenüber der Baseline zu den Studienvsits V3 (d2), V4 (d28), V5 (d56), V6 (d84), V7 (d112), V8 (d168) und V9 (d169). Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Ein Anstieg des FEV ₁ (Talspiegel) von < 100 ml war nicht ausreichend für das Erreichen des Zielkriteriums oder im Fall eines fehlenden Talspiegel ohne nachfolgende Talspiegel Datenerhebung. Diese Einordnung kam nicht zur Anwendung im Fall eines fehlenden "FEV ₁ (Talspiegel)" aber mit einer nachfolgenden Talspiegel Abschätzungen.
DB2113374	Berücksichtigt wurden alle Patienten mit einem Anstieg des FEV ₁ (Talspiegel) von ≥ 100 ml gegenüber der Baseline zu den Studienvsits V3 (d2), V4 (d28), V5 (d56), V6 (d84), V7 (d112), V8 (d168) und V9 (d169). Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Ein Anstieg des FEV ₁ (Talspiegel) von < 100 ml war nicht ausreichend für das Erreichen des Zielkriteriums oder im Fall eines fehlenden Talspiegel ohne nachfolgende Talspiegel Datenerhebung. Diese Einordnung kam nicht zur Anwendung im Fall eines fehlenden "FEV ₁ (Talspiegel)" aber mit einer nachfolgenden Talspiegel Abschätzungen.
ZEP117115	Berücksichtigt wurden alle Patienten mit einem Anstieg des FEV ₁ (Talspiegel) von ≥ 100 ml gegenüber der Baseline zu den Studienvsits V3 (d2), V4 (d28), V5 (d56), V6 (d84), V7 (d112), V8 (d168) und V9 (d169). Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Ein Anstieg des FEV ₁ (Talspiegel) von < 100 ml war nicht ausreichend für das Erreichen des Zielkriteriums oder im Fall eines fehlenden Talspiegel ohne nachfolgende Talspiegel Datenerhebung. Diese Einordnung kam nicht zur Anwendung im Fall eines fehlenden "FEV ₁ (Talspiegel)" aber mit einer nachfolgenden Talspiegel Abschätzungen.
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV₁ Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder erfolgte jeweils für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 815 von 846 randomisierten Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 858 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 902 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder ergeben sich in keiner der Studien Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

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 4-45: Ergebnisse für FEV₁ Responder am Tag 169 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ Responder am Tag 169 mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
	n [1]	207	201
	Responder n (%) [2]	121 (58)	83 (41)

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ Responder am Tag 169 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	<u>Odds Ratio</u>	0,48
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 0,71)
	p-Wert	<0,001
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-17,16
	95% Konfidenzintervall (%)	(-26,72; -7,60)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,71
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 0,86)
	p-Wert	<0,001
statistische Methodik:	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
n [1]	212	213
Responder n (%) [2]	116 (55)	98 (46)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	<u>Odds Ratio</u>	0,70
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,03)
	p-Wert	0,068
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-8,71
	95% Konfidenzintervall (%)	(-18,18; 0,76)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,84
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,02)
	p-Wert	0,081
statistische Methodik:	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ Responder am Tag 169 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
n [1]	453	449
Responder n (%) [2]	275 (61)	192 (43)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,36; 0,62)	
p-Wert	<0,001	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-17,94	
95% Konfidenzintervall (%)	(-24,36; -11,53)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,70	
95% Konfidenzintervall	(0,62; 0,80)	
p-Wert	<0,001	
statistische Methodik:	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) \geq 100ml gegenüber der Baseline	
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.293, Tab. 520.304; ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.364, Tab. 520.375; ⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.435, Tab. 520.446		

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq 100ml gegenüber der Baseline am Tag 169 ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Differenz und des Relativen Risikos ist zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunkts FEV₁ Responder am Tag 169 zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25. In der Studie DB2113374 zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und 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.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder am Tag 169 zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

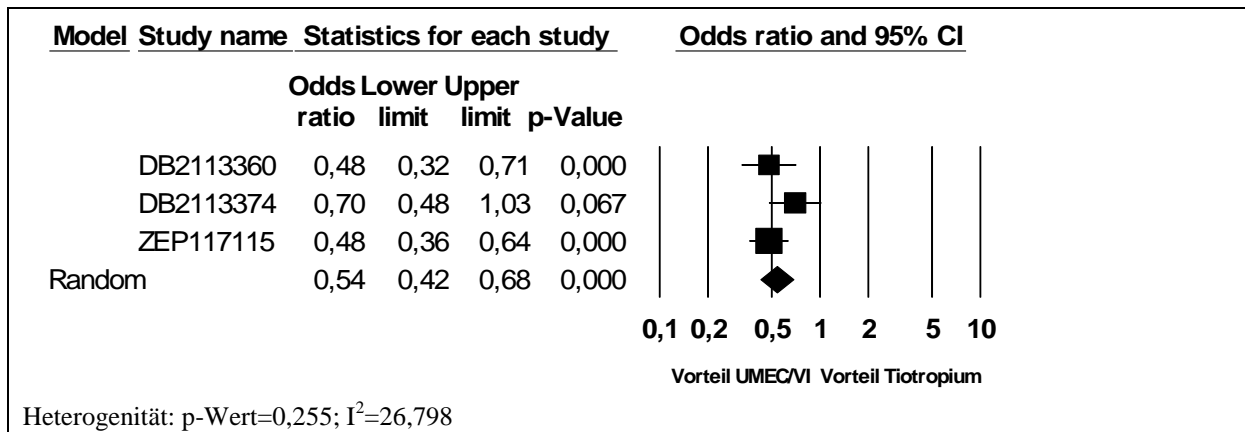


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für FEV₁ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

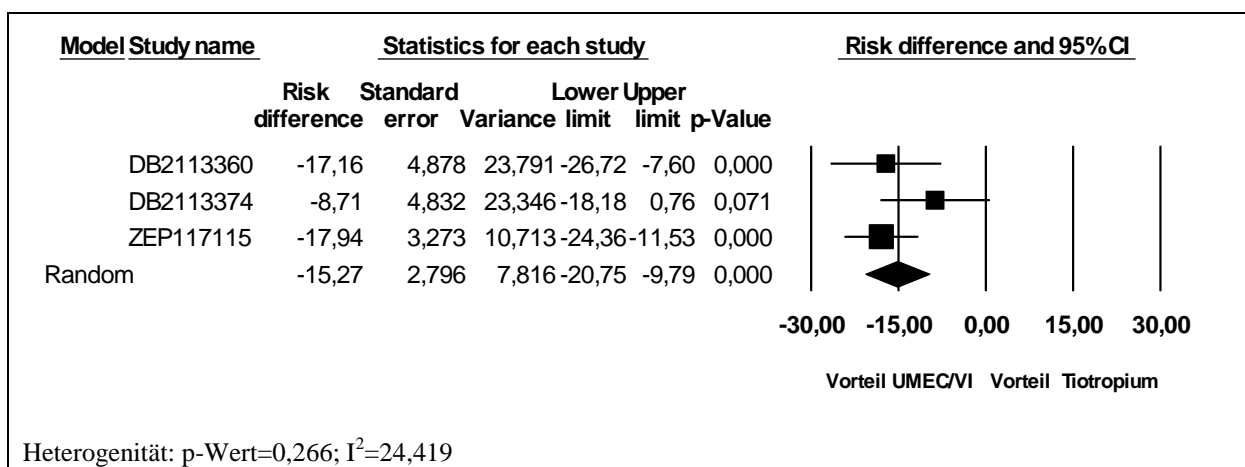


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für FEV₁ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

	<p>mittels eines repeated measures model unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der SGRQ in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert.</p>
DB2113374	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Der SGRQ ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der SGRQ wurde multilingual validiert.</p> <p>Der Fragebogen ist ein patientenzentriertes Instrument und wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu den Studienvisits V2 (Tag 1), V4 (Tag 28), V6 (Tag 84) und V8 (Tag 168) angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, der klinisch relevante minimale Unterschied des Gesamtscores von 4 Einheiten wurde bei der Analyse berücksichtigt. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Die vergleichende Auswertung erfolgte für die Veränderung der Scores gegenüber der Baseline mittels eines repeated measures model unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der SGRQ in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert.</p>
ZEP117115	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Der SGRQ ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der SGRQ wurde multilingual validiert.</p> <p>Der Fragebogen ist ein patientenzentriertes Instrument und wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu den Studienvisits V2 (Tag 1), V4 (Tag 28), V6 (Tag 84) und V8 (Tag 168) angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, der klinisch relevante minimale Unterschied des Gesamtscores von 4 Einheiten wurde bei der Analyse berücksichtigt. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Die vergleichende Auswertung erfolgte für die Veränderung der Scores gegenüber der Baseline mittels eines repeated measures model unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der SGRQ in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert.</p>
<p>Quellen: ³⁴GlaxoSmithKline 2012; ³⁵GlaxoSmithKline 2012; ³²GlaxoSmithKline 2013)</p>	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ZEP117115	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet

Die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 743 von 846 Patienten (³⁴GlaxoSmithKline 2012). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113360 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT-Prinzips möglicherweise nicht adäquat war.

DB2113374

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

Die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 778 von 872 Patienten (³⁵GlaxoSmithKline 2012). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat bestimmt.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113374 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT-Prinzips möglicherweise nicht adäquat war.

ZEP117115

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

Die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT-Population. Die Analyse berücksichtigte 875 von 905 Patienten (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten waren <5%. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie ZEP117115 wird ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, liegen nicht vor.

Endpunkt: SGRQ

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
	Baseline		
	n [1]	201	195
	Mittelwert	50,04	49,73
	SD	18,588	17,085
	Median	50,85	50,17
	Min-Max	5,4-95,6	12,9-89,0
	Tag 168		
	n [1]	173	163
	Mittelwert	41,92	41,12

Studie	Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	SD	18,772	17,633
	Median	41,72	40,99
	Min-Max	1,1 - 85,7	6,3 - 95,0
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	n [2]	193	178
	LS-Mittelwert (SE)	42,90 (1,017)	42,15 (1,054)
	Differenz [3]	0,75	
	95% Konfidenzintervall	(-2,12; 3,63)	
	p-Wert	0,607	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3]Differenz der LS-Mittelwerte	
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
	Baseline		
	n [1]	211	210
	Mittelwert	49,11	50,01
	SD	18,093	17,601
	Median	50,71	52,10
	Min-Max	5,4 - 94,6	8,1 - 84,3
	Tag 168		
	Population	ITT	ITT
	n [1]	160	173
	Mittelwert	38,89	39,64
	SD	17,870	18,640
	Median	37,23	37,64
	Min-Max	2,6 - 88,3	0,0 - 80,8
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	n [2]	190	190
	LS-Mittelwert (SE)	39,17 (0,981)	39,34 (0,954)
	Differenz [3]	-0,17	
	95% Konfidenzintervall	(-2,85; 2,52)	
	p-Wert	0,904	

Studie	Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel																																																																
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte																																																															
ZEP117115		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>UMEC/VI 62,5/25</th> <th>Tiotropium</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>454</td> <td>451</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>ITT</td> <td>ITT</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Baseline</td> </tr> <tr> <td>n [1]</td> <td>449</td> <td>444</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>49,03</td> <td>48,56</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>17,087</td> <td>16,776</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>47,91</td> <td>48,63</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>2,3 – 96,0</td> <td>5,7 – 89,8</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tag 168</td> </tr> <tr> <td>n [1]</td> <td>393</td> <td>381</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>40,67</td> <td>42,44</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>18,032</td> <td>16,807</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>38,21</td> <td>42,12</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>0,0 – 96,5</td> <td>0,0 – 96,1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168</td> </tr> <tr> <td>n [2]</td> <td>445</td> <td>430</td> </tr> <tr> <td>LS-Mittelwert (SE)</td> <td>41,35 (0,538)</td> <td>43,45 (0,548)</td> </tr> <tr> <td>Differenz [3]</td> <td colspan="2">-2,10</td> </tr> <tr> <td>95% Konfidenzintervall</td> <td colspan="2">(-3,61;-0,59)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">0,006</td> </tr> </tbody> </table>		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	N	454	451	Population	ITT	ITT	Baseline			n [1]	449	444	Mittelwert	49,03	48,56	SD	17,087	16,776	Median	47,91	48,63	Min-Max	2,3 – 96,0	5,7 – 89,8	Tag 168			n [1]	393	381	Mittelwert	40,67	42,44	SD	18,032	16,807	Median	38,21	42,12	Min-Max	0,0 – 96,5	0,0 – 96,1	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			n [2]	445	430	LS-Mittelwert (SE)	41,35 (0,538)	43,45 (0,548)	Differenz [3]	-2,10		95% Konfidenzintervall	(-3,61;-0,59)		p-Wert	0,006	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium																																																															
N	454	451																																																															
Population	ITT	ITT																																																															
Baseline																																																																	
n [1]	449	444																																																															
Mittelwert	49,03	48,56																																																															
SD	17,087	16,776																																																															
Median	47,91	48,63																																																															
Min-Max	2,3 – 96,0	5,7 – 89,8																																																															
Tag 168																																																																	
n [1]	393	381																																																															
Mittelwert	40,67	42,44																																																															
SD	18,032	16,807																																																															
Median	38,21	42,12																																																															
Min-Max	0,0 – 96,5	0,0 – 96,1																																																															
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168																																																																	
n [2]	445	430																																																															
LS-Mittelwert (SE)	41,35 (0,538)	43,45 (0,548)																																																															
Differenz [3]	-2,10																																																																
95% Konfidenzintervall	(-3,61;-0,59)																																																																
p-Wert	0,006																																																																
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline und Interaktion von Studientag und Medikation. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte																																																															

SE = Standardfehler (Standard Error)
SD = Standardabweichung (Standard Deviation)
Quellen: (³⁴GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.65, Tab. 6.66, Tab. 6.70; (³⁵GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.65, Tab. 6.66, Tab. 6.70; (³²GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.51, Tab. 6.52, Tab. 6.56;

Die Differenz der Behandlungsarme UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zum Endpunkt SGRQ beträgt 0,75 in der Studie DB2113360, -0,17 in der Studie DB2113374 und -2,10 in der Studie ZEP117115. In der Studie DB2113360 ist die Effektrichtung der Differenz zugunsten von Tiotropium und in den Studien DB2113374 und ZEP117115 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunkts SGRQ zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25. In den Studien DB2113360 und DB2113374 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium hinsichtlich des Endpunktes SGRQ, wobei die Effektrichtung in den beiden nicht signifikanten Studien durchaus unterschiedlich ist.

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ zusammengefasst. Als Effektmaße werden die Mittelwertdifferenz und das Hedges' g verwendet.

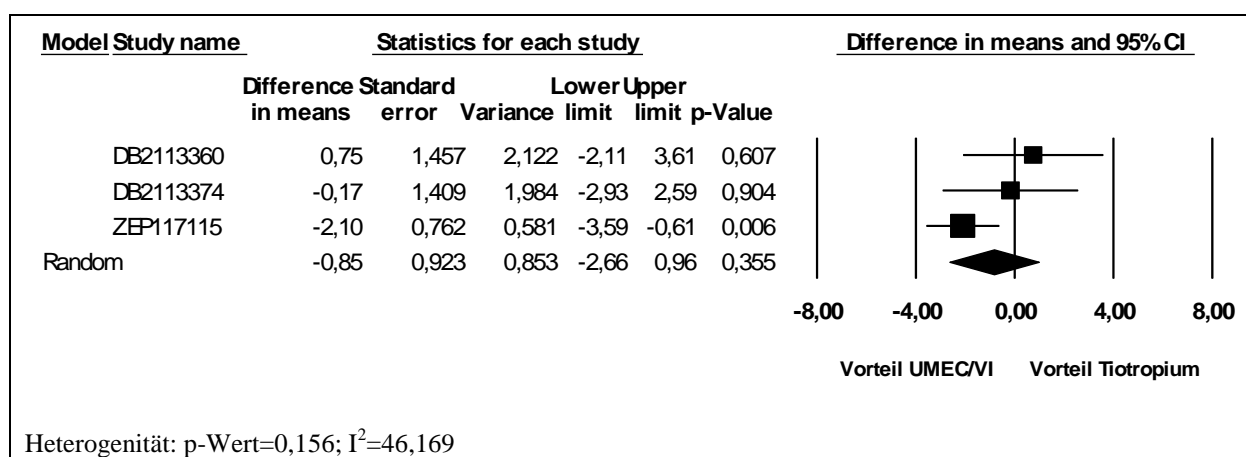


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für SGRQ aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

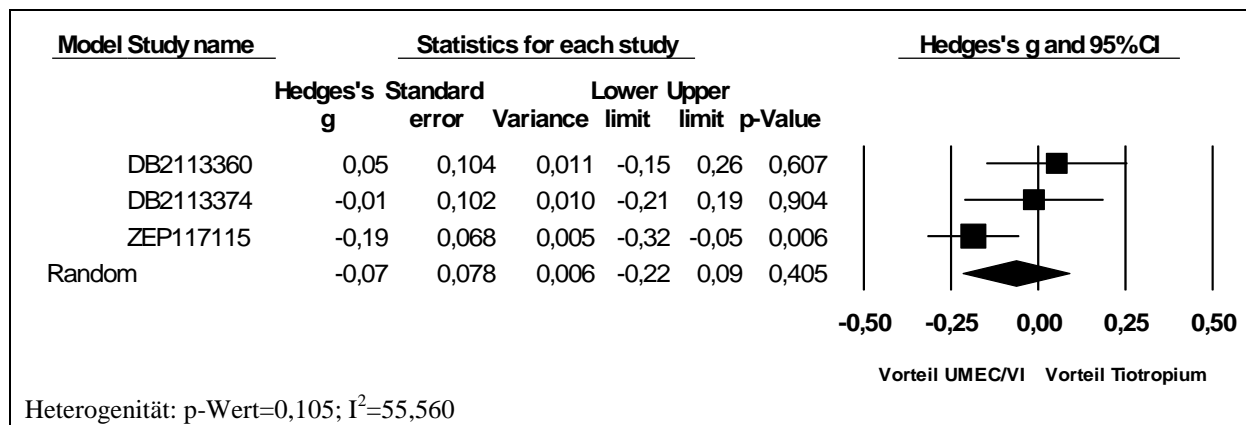


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für SGRQ aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Hedges' g

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ.

Endpunkt: SGRQ Responder

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 4-49: Ergebnisse für SGRQ Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
n [1]	193	178
Responder n (%) [2]	94 (49)	92 (52)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,14	
95% Konfidenzintervall	(0,75; 1,73)	
p-Wert	0,537	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,23	

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	95% Konfidenzintervall (%)	(-6,93; 13,40)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,07
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,31)
	p-Wert	0,604
statistische Methodik:	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum	
	Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
	[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	Population	ITT
	n [1]	190
	Responder n (%) [2]	103 (54)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	<u>Odds Ratio</u>	1,04
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,57)
	p-Wert	0,852
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,81
	95% Konfidenzintervall (%)	(-9,19; 10,81)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,02
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,22)
	p-Wert	0,918
statistische Methodik:	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum	
	Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
	[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
	n [1]	445
	Responder n (%) [2]	237 (53)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	<u>Odds Ratio</u>	0,73
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 0,96)
	p-Wert	0,022

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,68
	95% Konfidenzintervall (%)	(-14,28; -1,07)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,86
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 0,98)
	p-Wert	0,026
statistische Methodik:	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.337, Tab. 520.348; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.408, Tab. 520.419; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.469, Tab. 520.458		

Der Anteil an Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und DB2113374 niedriger und in der ZEP117115 höher.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Reduktion und des Relativen Risikos ist in den Studien DB113360 und DB2113374 zugunsten von Tiotropium und in der Studie ZEP117115 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder zeigte sich in den Studien DB2113360 und DB2113374 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium. In der Studie ZEP117115 liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25 vor.

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Mortalität zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

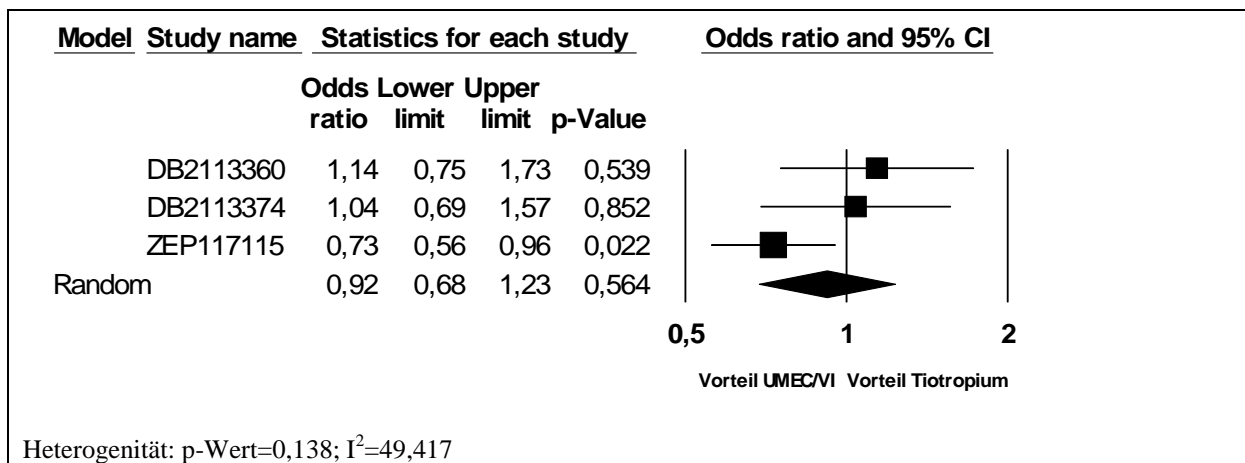


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für SGRQ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio

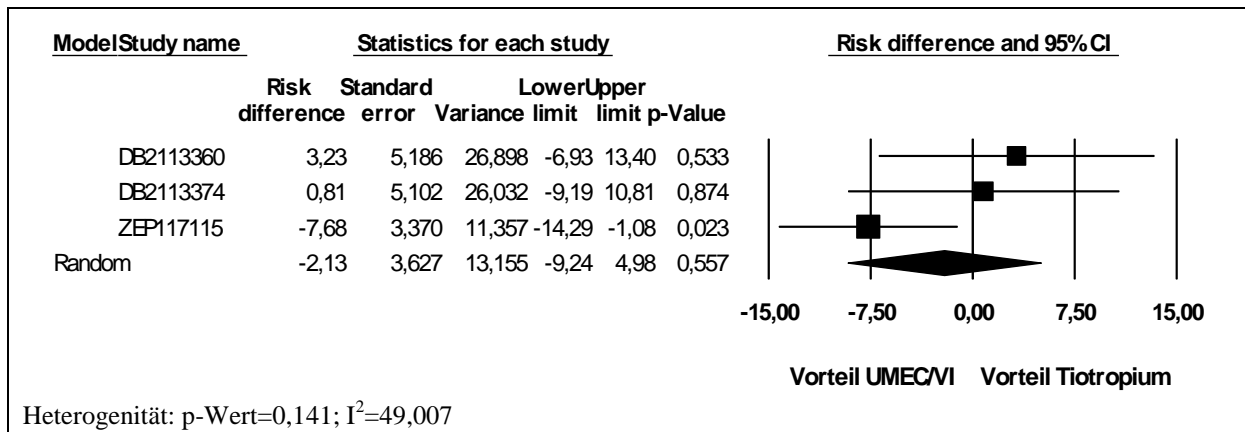


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für SGRQ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

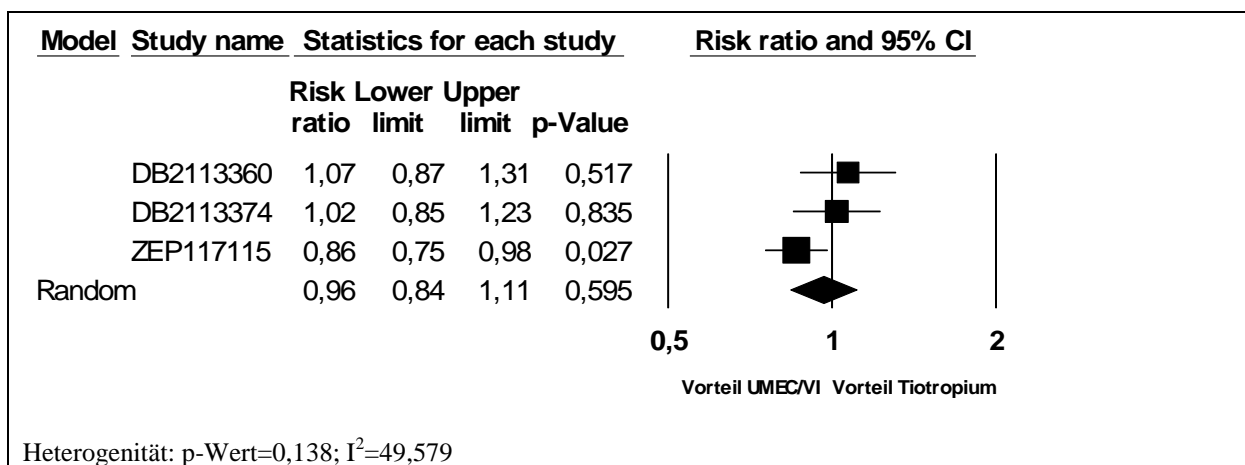


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für SGRQ Responder aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) (on treatment). Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert, die nach Beendigung der Studienmedikation auftraten (post treatment) und Ereignisse, die für die eine begründete Wahrscheinlichkeit für einen Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p>
DB2113374	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) (on treatment). Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert, die nach Beendigung der Studienmedikation auftraten (post treatment) und Ereignisse, die für die eine begründete Wahrscheinlichkeit für einen Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-</p>

	Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.
ZEP117115	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte im Studienbericht keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studiervisit V2 (d1) bis Studiervisit V9 (d169) (on treatment). Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert, die nach Beendigung der Studienmedikation auftraten (post treatment) und Ereignisse, die für die eine begründete Wahrscheinlichkeit für einen Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p>
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

Im Folgenden wird sich auf die unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation beschränkt.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse erfolgte in allen Studien für die ITT-Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 randomisierten Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 869 von 872 Patienten (³⁵GlaxoSmithKline 2012) in DB2113374 und 905 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war in allen Studien jeweils <5%.

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

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 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	108 (51)	82 (39)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,60	
	95% Konfidenzintervall	(1,08; 2,35)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	11,52	
	95% Konfidenzintervall	(2,07; 20,97)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,29	
	95% Konfidenzintervall	(1,04; 1,60)	
	p-Wert	0,019	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation	
	DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	Population	ITT	ITT
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	127 (59)	126 (59)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 1,46)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,08	
	95% Konfidenzintervall	(-9,37; 9,21)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,17)	
	p-Wert	1,000	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	202 (44)	190 (42)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,10	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,43)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	2,36	
	95% Konfidenzintervall	(-4,09; 8,82)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,23)	
	p-Wert	0,502	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation	
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 7.02; ⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.01, Tab. 530.09, Tab. 530.17; ⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.40, Tab. 530.48, Tab.530.32; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 7.02; ³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 7.02; ⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab.530.63, Tab. 530.71,Tab. 530.79			

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB2113374 fast identisch.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Differenz und des relativen Risikos ist in den Studie DB113360 und ZEP117115 zugunsten von Tiotropium und in der Studie DB2113374 besteht kein Unterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse zeigte sich in der Studie DB2113360 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von Tiotropium. In den Studien DB2113374 und ZEP117115 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse.

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Mortalität zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

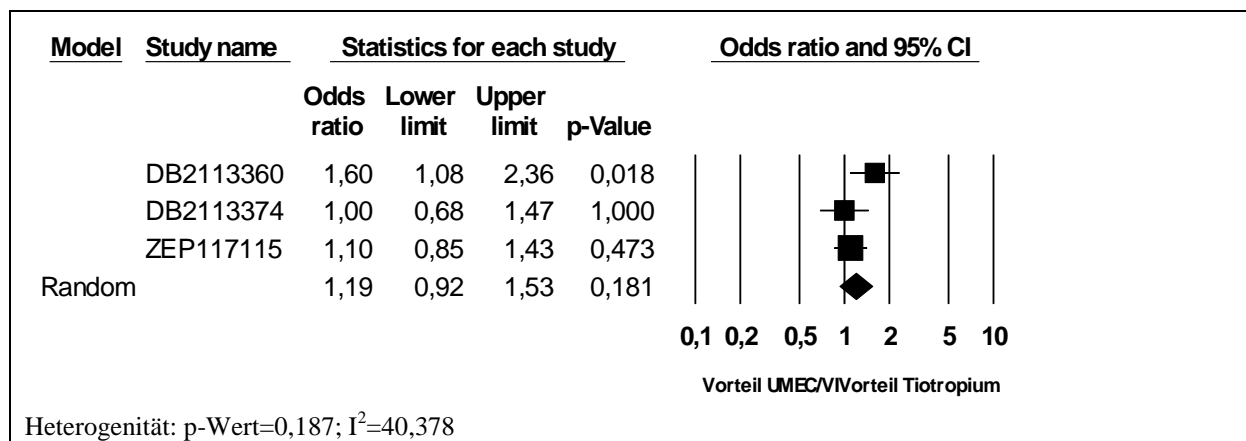


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

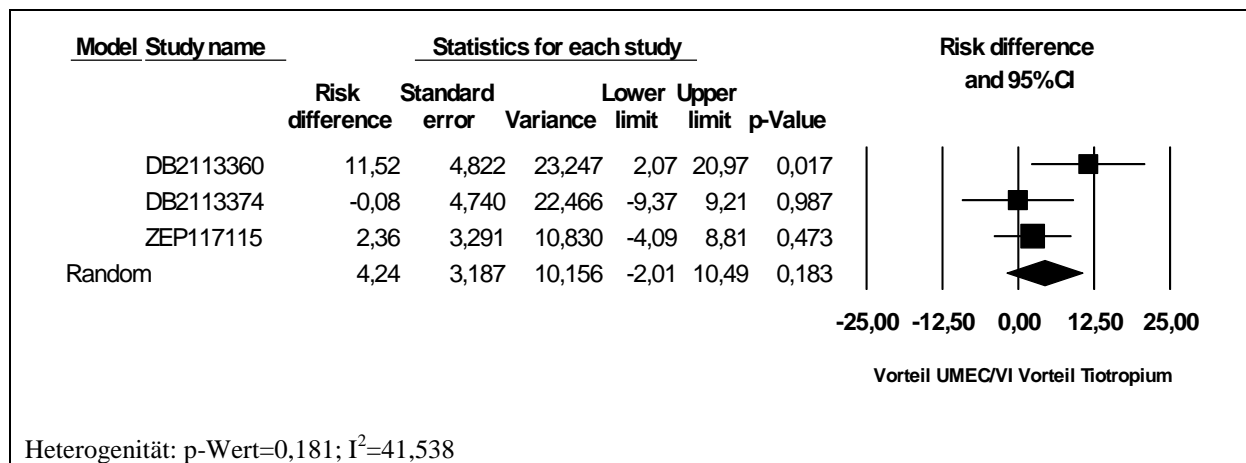


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Absolute Risiko Reduktion

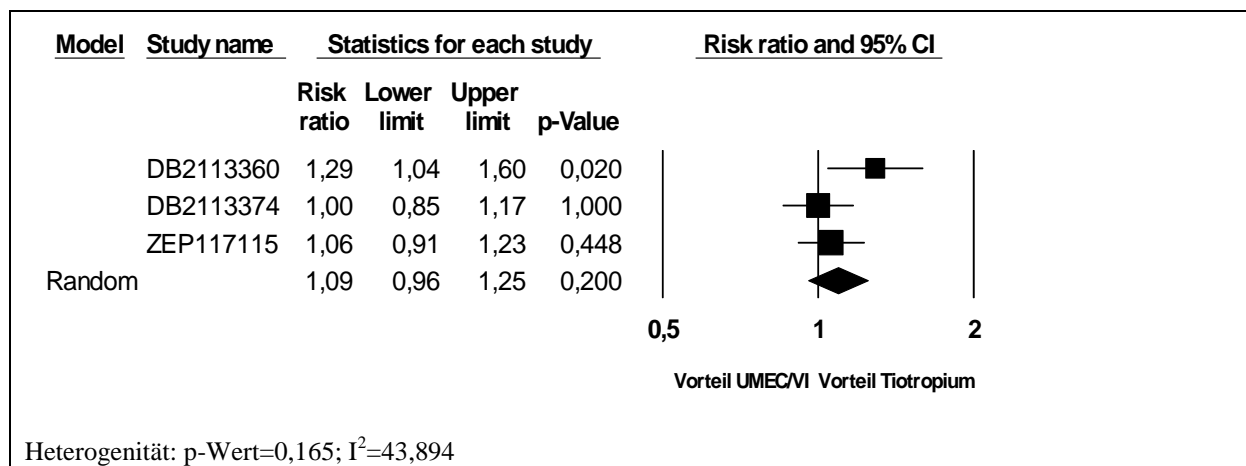


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von schweren unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und erheblich vom Normwert abweichende hepatische Laborwerte.</p> <p>Die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) (on-treatment). Weiterhin wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den Zeitraum zwischen Einwilligung in die Studienteilnahme (pre-treatment) und den Zeitraum nach Beendigung der Studienmedikation (post-treatment) dokumentiert.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit direktem Bezug zur Teilnahme an der klinischen Studie (z.B. Verabreichung der Studienmedikation, erforderliche Therapieänderung bedingt durch Studienteilnahme, Protokoll-induzierte medizinische Prozeduren, invasive Tests) und durch GSK zur Verfügung gestellte Begleitmedikation wurde für den Studienzeitraum beginnend mit der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie bis zum Ende der Follow-Up Visits dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden an GSK berichtet werden.</p>
DB2113374	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und erheblich vom Normwert abweichende hepatische Laborwerte.</p> <p>Die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) (on-treatment). Weiterhin wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den Zeitraum zwischen Einwilligung in die Studienteilnahme (pre-treatment) und den Zeitraum nach Beendigung der Studienmedikation (post-treatment) dokumentiert.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit direktem Bezug zur Teilnahme an der klinischen Studie (z.B. Verabreichung der Studienmedikation, erforderliche Therapieänderung bedingt durch Studienteilnahme, Protokoll-induzierte medizinische Prozeduren, invasive Tests) und durch GSK zur Verfügung gestellte Begleitmedikation wurde für den Studienzeitraum</p>

	beginnend mit der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie bis zum Ende der Follow-Up Visits dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden an GSK berichtet werden.
ZEP117115	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und erheblich vom Normwert abweichende hepatische Laborwerte.</p> <p>Die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) (on-treatment). Weiterhin wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für den Zeitraum zwischen Einwilligung in die Studienteilnahme (pre-treatment) und den Zeitraum nach Beendigung der Studienmedikation (post-treatment) dokumentiert.</p> <p>Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit direktem Bezug zur Teilnahme an der klinischen Studie (z.B. Verabreichung der Studienmedikation, erforderliche Therapieänderung bedingt durch Studienteilnahme, Protokoll-induzierte medizinische Prozeduren, invasive Tests) und durch GSK zur Verfügung gestellte Begleitmedikation wurde für den Studienzeitraum beginnend mit der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie bis zum Ende der Follow-Up Visits dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden an GSK berichtet werden.</p>
Quellen: ³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

Im Folgenden wird sich auf die schweren unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation beschränkt.

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils für die ITT-Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 869 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 905 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils <5%.

Für die Analyse des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT.

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 4-55: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	7 (3)	13 (6)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,31)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-2,95	
	95% Konfidenzintervall	(-7,02; 1,13)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,53	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 1,30)	
	p-Wert	0,175	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation	
	DB2113374		UMEC/VI 62,5/25
N		217	215
Population		ITT	ITT
SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]		22 (10)	9 (4)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
<u>Odds Ratio</u>		2,58	
95% Konfidenzintervall		(1,16; 5,75)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>		5,95	
95% Konfidenzintervall		(1,13; 10,78)	
<u>Relatives Risiko</u>		2,42	
95% Konfidenzintervall		(1,14; 5,14)	
p-Wert		0,024	
statistische Methodik		p-Wert zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium

Studie	Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	16 (4)	17 (4)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,87)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,25	
	95% Konfidenzintervall	(-2,69; 2,20)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,83)	
	p-Wert	0,861	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation	
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 7.02; (³⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.01, Tab. 530.09, Tab. 530.17; (³⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab.530.32, Tab. 530.40, Tab. 530.48; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 7.02; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 7.02; (³⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab.530.63, Tab. 530.71,Tab. 530.79			

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger, in der Studie DB2113374 höher und in der ZEP117115 fast identisch.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Differenz und des Relativen Risikos ist in den Studie DB113360 und ZEP117115 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25 und in der Studie DB2113374 zugunsten von Tiotropium.

Hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse zeigte sich in der Studie DB2113374 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von Tiotropium. In den Studien DB113360 und ZEP117115 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse.

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

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

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von schweren unerwünschten Ereignissen zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

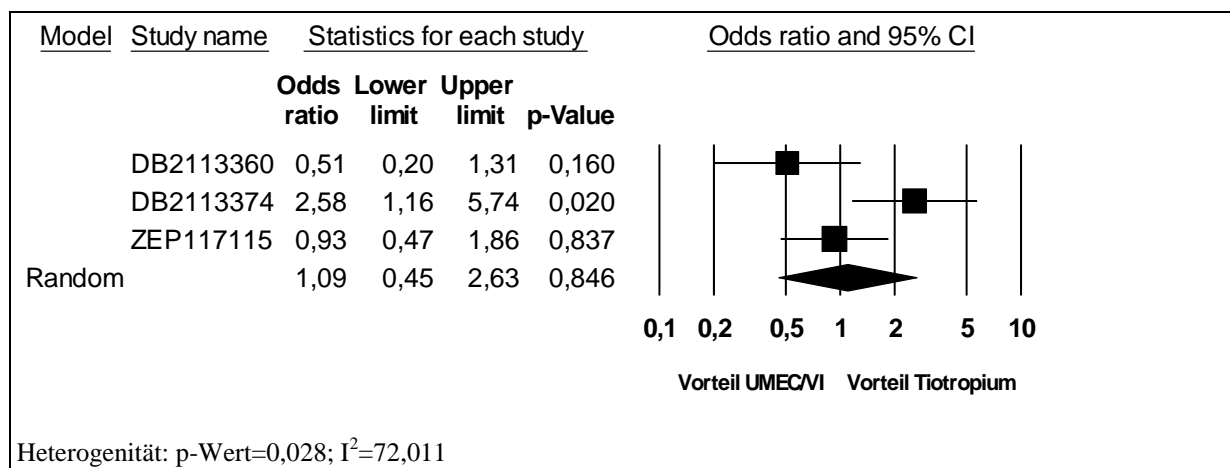


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio

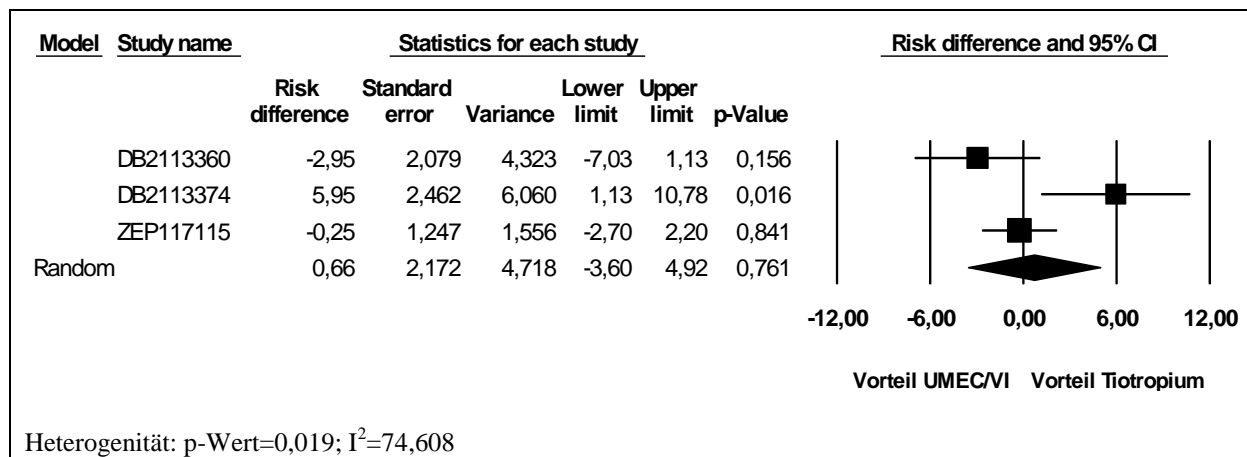


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

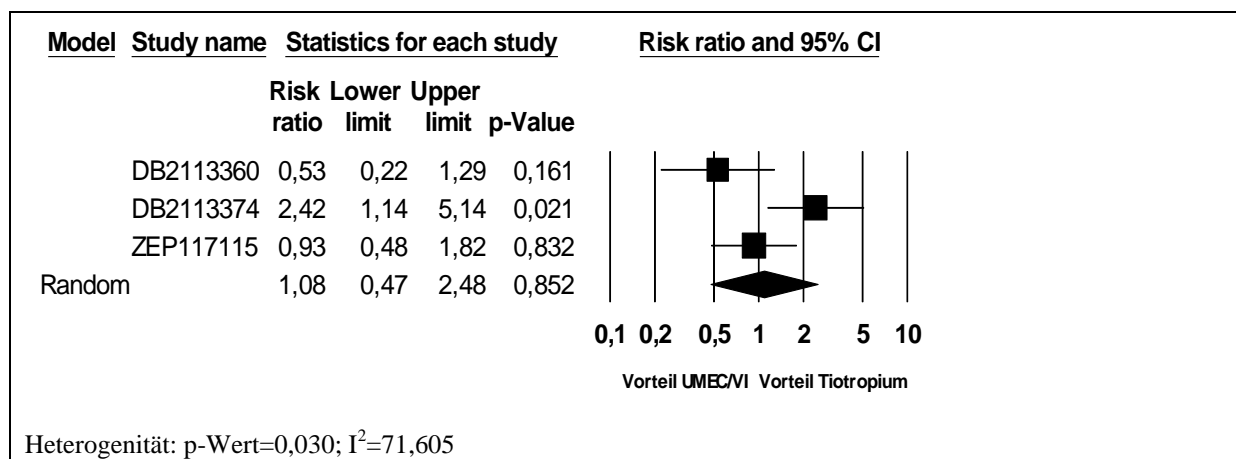


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als substantiell/erheblich eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet.

4.3.1.3.1.12 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen- RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Daten zum Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studienausswertung. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169).</p>
DB2113374	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Daten zum Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studienausswertung. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169).</p>

ZEP117115	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p>Die Daten zum Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die beiden untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V10 (d169).</p>
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 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
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen erfolgte jeweils für die ITT-Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 869 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 905 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils <5%.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten

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 4-58: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
	Studienabbruch wegen UE n (%)	8 (4)	9 (4)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 2,29)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,55	
	95% Konfidenzintervall	(-4,32; 3,22)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 2,22)	
	p-Wert	0,809	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N		217	215
Population		ITT	ITT
Studienabbruch wegen UE n (%)		19 (9)	11 (5)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
<u>Odds Ratio</u>		1,78	
95% Konfidenzintervall		(0,83; 3,84)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>		3,64	
95% Konfidenzintervall		(-1,14; 8,42)	
<u>Relatives Risiko</u>		1,71	
95% Konfidenzintervall		(0,83; 3,51)	
p-Wert		0,185	
statistische Methodik		p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
	Population	ITT	ITT
	Studienabbruch wegen UE n (%)	17 (4)	10 (2)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 3,79)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,53	
	95% Konfidenzintervall	(-0,69; 3,74)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 3,65)	
	p-Wert	0,241	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.01, Tab. 530.09, Tab. 530.17; (⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab.530.32, Tab. 530.40, Tab. 530.48; (⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab.530.63, Tab. 530.71,Tab. 530.79			

Der Anteil an Patienten mit einem Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studie DB113360, DB2113374 und ZEP117115 höher.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Differenz und des relativen Risikos ist in der Studie DB113360 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25 und in den Studien DB2113374 und ZEP117115 zugunsten von Tiotropium.

Hinsichtlich des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigte sich in den Studie DB113360, DB2113374 und ZEP117115 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und 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.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

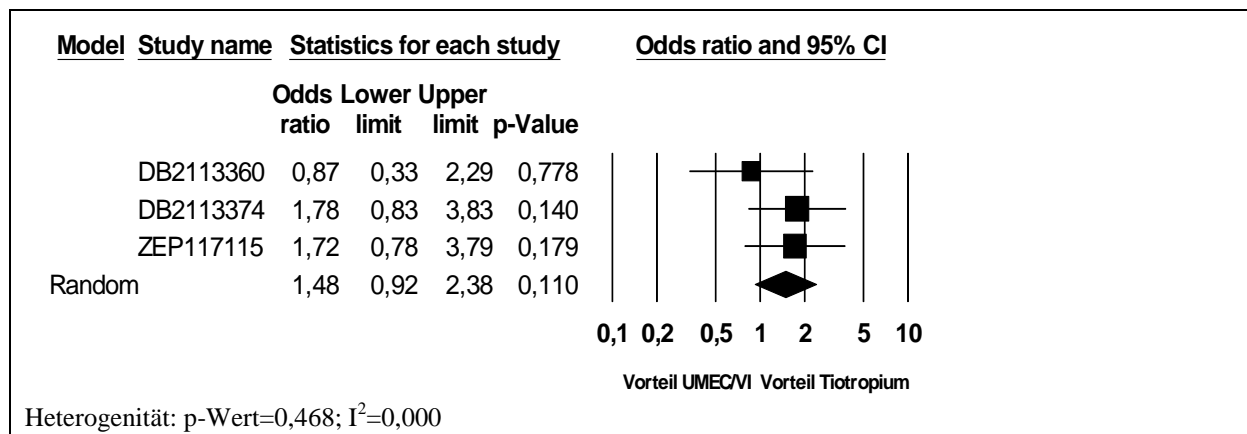


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Odds Ratio

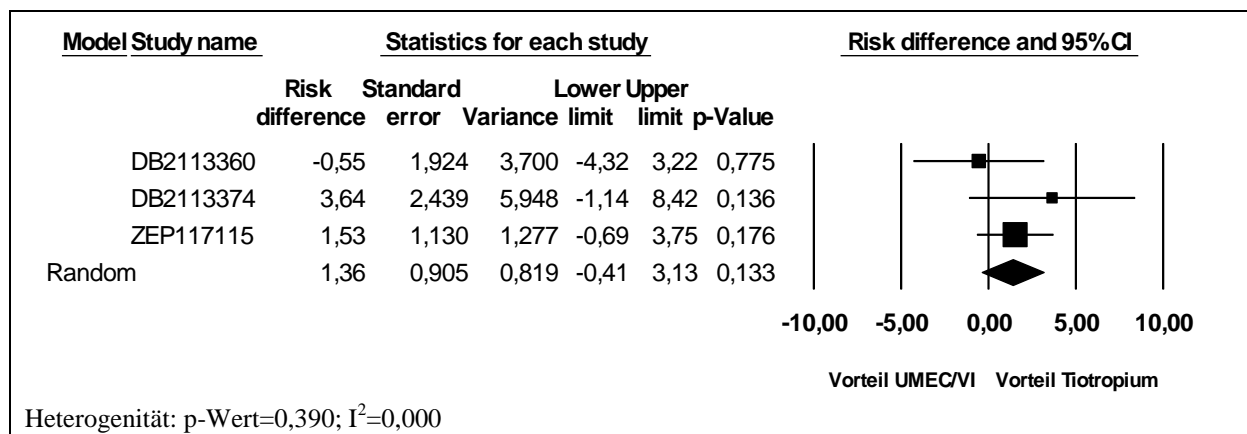


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

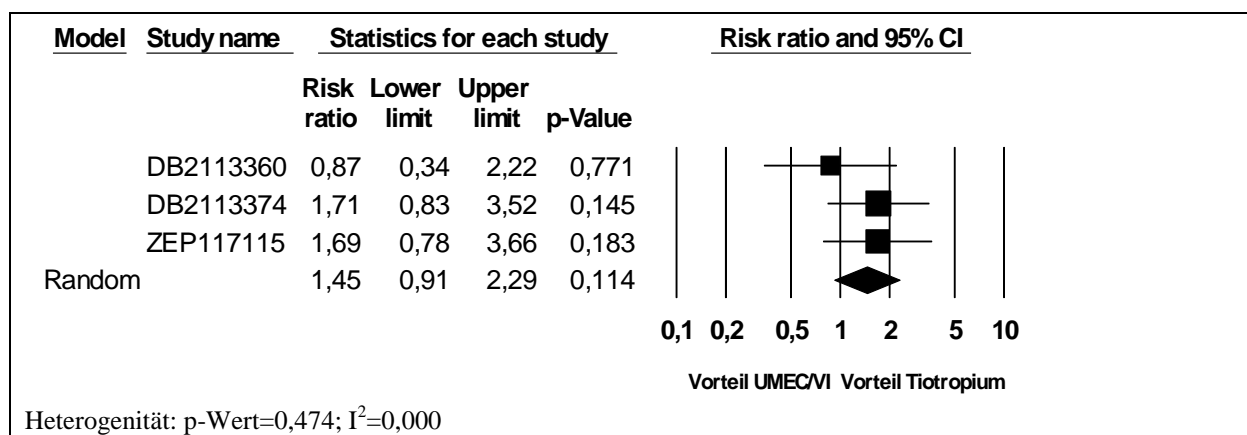


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen.

4.3.1.3.1.13 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen wegen Studienmedikation

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Studienmedikationsbezogene unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung oder nach Beendigung der Behandlung auftraten, wurden für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) dokumentiert. Die Dokumentation der Ereignisse und ihre Einordnung als Ereignis, das mit einer begründeten Wahrscheinlichkeit durch die verabreichte Studienmedikation ausgelöst wurde, erfolgten durch den Prüfarzt.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p>
DB2113374	<p>Studienmedikationsbezogene unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung oder nach Beendigung der Behandlung auftraten, wurden für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) dokumentiert. Die Dokumentation der Ereignisse und ihre Einordnung als Ereignis, das mit einer begründeten Wahrscheinlichkeit durch die verabreichte Studienmedikation ausgelöst wurde, erfolgten durch den Prüfarzt.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p>
ZEP117115	<p>Studienmedikationsbezogene unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung oder nach Beendigung der Behandlung auftraten, wurden für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169) dokumentiert. Die Dokumentation der Ereignisse und ihre Einordnung als Ereignis, das mit einer begründeten Wahrscheinlichkeit durch die verabreichte Studienmedikation ausgelöst wurde, erfolgten durch den Prüfarzt.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die zwei untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen in der Studiauswertung</p> <p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-</p>

Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.
Quellen: (³⁴ GlaxoSmithKline 2012; ³⁵ GlaxoSmithKline 2012; ³² GlaxoSmithKline 2013)

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation 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
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation erfolgte jeweils für die ITT-Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 869 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 905 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils <5%.

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer

Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
	UEs wegen Studienmedikation n (%)	11 (5)	7 (3)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,57	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 4,14)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,82	
	95% Konfidenzintervall	(-2,04; 5,69)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,54	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 3,90)	
	p-Wert	0,471	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N		217	215
Population		ITT	ITT
UEs wegen Studienmedikation n (%)		16 (7)	16 (7)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
<u>Odds Ratio</u>		0,99	
95% Konfidenzintervall		(0,48; 2,03)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>		-0,07	
95% Konfidenzintervall		(-5,01; 4,87)	
<u>Relatives Risiko</u>		0,99	
95% Konfidenzintervall		(0,51; 1,93)	
p-Wert		1,000	
statistische Methodik		p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	UEs wegen Studienmedikation n (%)	19 (4)	17 (4)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	<u>Odds Ratio</u>	1,12
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 2,17)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,42
	95% Konfidenzintervall	(-2,13; 2,96)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,11
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 2,11)
	p-Wert	0,865
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation beinhalten sowohl unerwünschte Ereignisse aufgrund der Medikation während als auch nach Abschluss der Behandlung		
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.01, Tab. 530.09, Tab. 530.17;		
(⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.32, Tab. 530.40, Tab. 530.48;		
(⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.63, Tab. 530.71, Tab. 530.79;		

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen wegen Studienmedikation ist unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 höher und in den Studien DB2113374 und ZEP117115 fast identisch.

Die Effektrichtung des Odds Ratios, der absoluten Risiko Differenz und des relativen Risikos ist in den Studien DB113360 und ZEP117115 zugunsten von Tiotropium und in der Studie DB2113374 zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Hinsichtlich des Endpunktes unerwünschten Ereignissen wegen Studienmedikation zeigte sich in den Studie DB113360, DB2113374 und ZEP117115 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und 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.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

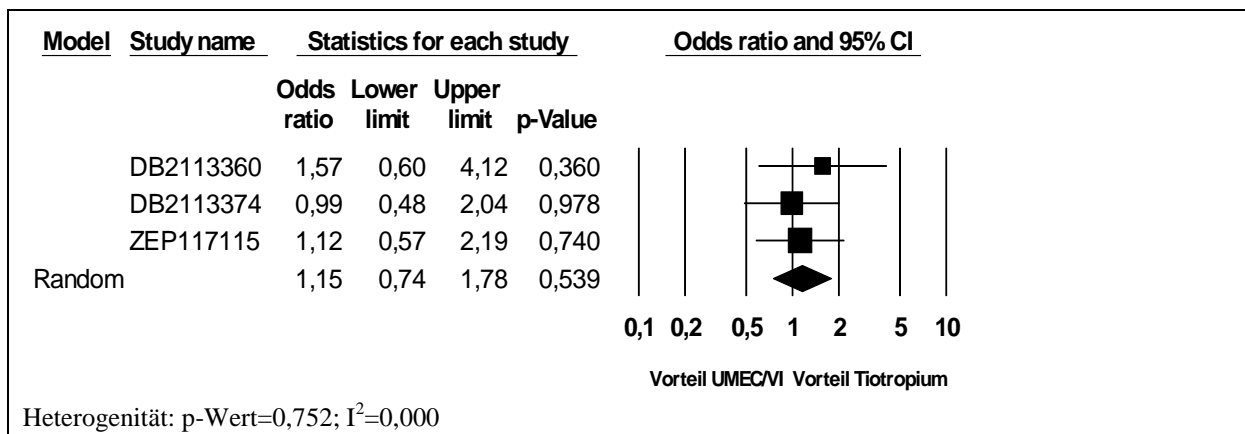


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

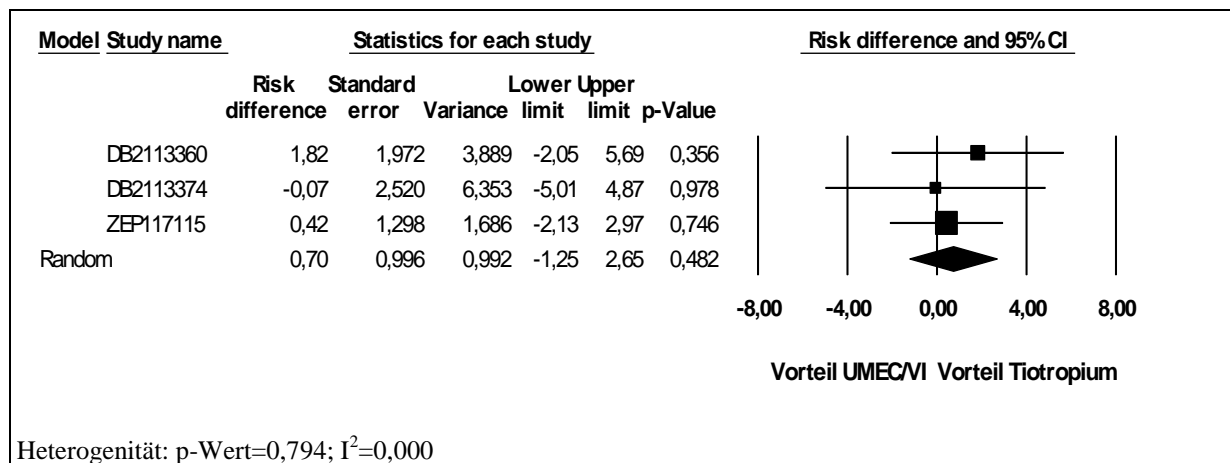


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

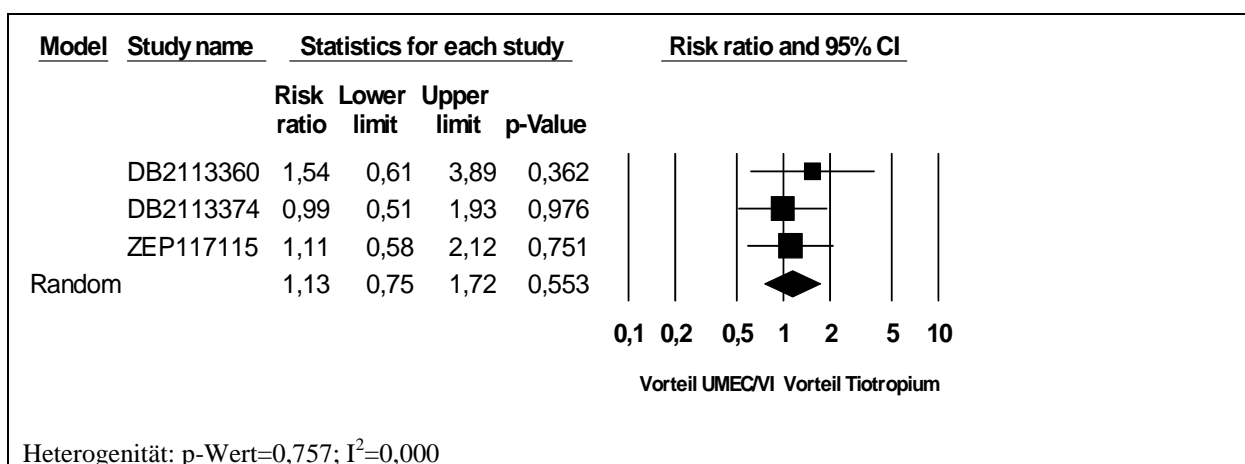


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von unerwünschten Ereignissen wegen Studienmedikation ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wegen Studienmedikation.

4.3.1.3.1.14 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
DB2113360	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: kardiovaskuläre Ereignisse (Long-QT-Syndrom, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Bluthochdruck, plötzlicher Herztod, Schlaganfall), Effekte auf den Blutzucker, Effekte auf die Kalium-Homöostase, Tremor, Harnretention, okuläre Effekte, Erkrankungen der Gallenblase, Pneumonie, Darmobstruktion und anticholinerge Syndrome.</p> <p>Die Daten zu dieser Gruppe erwünschter Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169).</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p>
DB2113374	<p>Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: kardiovaskuläre Ereignisse (Long-QT-Syndrom, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Bluthochdruck, plötzlicher Herztod, Schlaganfall), Effekte auf den Blutzucker, Effekte auf die Kalium-Homöostase, Tremor, Harnretention, okuläre Effekte, Erkrankungen der Gallenblase, Pneumonie, Darmobstruktion und anticholinerge Syndrome.</p> <p>Die Daten zu dieser Gruppe erwünschter Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169).</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p>
ZEP117115	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von

besonderem Interesse charakterisiert: kardiovaskuläre Ereignisse (Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Schlaganfall), Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege.

Die Daten zu dieser Gruppe erwünschter Ereignissen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit für die vier untersuchten Behandlungsarme dargestellt. Es erfolgte keine vergleichende Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit Studienvisit V2 (d1) bis Studienvisit V9 (d169).

Die Auswertung erfolgte für die ITT-Population. Die ITT-Population war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der vorgesehenen Randomisierung ausgewertet wurden, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.

Quellen: ³⁴GlaxoSmithKline 2012; ³⁵GlaxoSmithKline 2012; ³²GlaxoSmithKline 2013)

Im Folgenden wird sich auf die unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse beschränkt, welche in alle drei Studien vorkommen. Die dargestellten unerwünschten Ereignisse umfassen somit Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Schlaganfall, Pneumonie.

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DB211360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

Die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 waren doppel-blinde, double-dummy klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

Die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte jeweils für die ITT-Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten in DB2113360 (³⁴GlaxoSmithKline 2012), 869 von 872 Patienten in DB2113374 (³⁵GlaxoSmithKline 2012) und 905 von 905 Patienten in ZEP117115 (³²GlaxoSmithKline 2013). Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jeweils <5%.

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
Herzrhythmusstörungen			
	n (%) [1]	12 (6)	4 (2)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	3,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,97; 9,65)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,11,7,36)	
	<u>Relatives Risiko</u>	2,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 8,98)	
	p-Wert	0,071	
Herzinsuffizienz			
	n (%) [1]	3 (1)	1 (<1)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	2,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 28,80)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(-0,91,2,78)	
	<u>Relatives Risiko</u>	2,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 28,07)	
	p-Wert	0,623	
Kardiale Ischämie			
	n (%) [1]	1 (<1)	3 (1)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	0,32	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,14)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,97	
	95% Konfidenzintervall	(-2,84; 0,89)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,33	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,12)
	p-Wert	0,368
Schlaganfall		
	n (%) [1]	0 0
Pneumonie		
	n (%) [1]	0 7 (3)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-3,37
	95% Konfidenzintervall	(-5,82; -0,91)
	<u>Relatives Risiko</u>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert [2]	0,007
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse [2] eigene Berechnung
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217 215
	Population	ITT ITT
Herzrhythmusstörungen		
	n (%) [1]	4 (2) 5 (2)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,79
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 2,98)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,48
	95% Konfidenzintervall	(-3,18; 2,21)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,79
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 2,91)
	p-Wert	0,750
Herzinsuffizienz		
	n (%) [1]	5 (2) 4 (2)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,24
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 4,70)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,44
	95% Konfidenzintervall	(-2,25; 3,14)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,24
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 4,55)
	p-Wert	1,000
Kardiale Ischämie		
	n (%) [1]	3 (1) 1 (<1)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	3,00
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 29,07)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,92
	95% Konfidenzintervall	(-0,88; 2,72)
	<u>Relatives Risiko</u>	2,97
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 28,35)
	p-Wert	0,623
Schlaganfall		
	n (%) [1]	1 (<1) 1 (<1)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,99
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,94)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,00
	95% Konfidenzintervall	(-1,28; 1,28)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,99
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,74)
	p-Wert	1,000
Pneumonie		
	n (%) [1]	18 (8) 10 (5)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,85
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 4,12)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,64
	95% Konfidenzintervall	(-0,98; 8,27)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,78
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 3,77)
	p-Wert	0,171
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Herzrhythmusstörungen		
n (%) [1]	3 (<1)	4 (<1)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	0,74	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 3,34)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,23	
95% Konfidenzintervall	(-1,37; 0,92)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 3,31)	
p-Wert	0,725	
Herzinsuffizienz		
n (%) [1]	4 (<1)	3 (<1)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	1,33	
95% Konfidenzintervall	(0,30; 5,96)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,22	
95% Konfidenzintervall	(-0,93; 1,36)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,32	
95% Konfidenzintervall	(0,30; 5,88)	
p-Wert	1,000	
Kardiale Ischämie		
n (%) [1]	2 (<1)	3 (1)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,11; 3,97)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,22	
95% Konfidenzintervall	(-1,19; 0,74)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,11; 3,94)	
p-Wert	0,686	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
Schlaganfall	n (%) ^[1]	0	0
Pneumonie	n (%) ^[1]	1 (<1)	3 (<1)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,18)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,44	
	95% Konfidenzintervall	(-1,31; 0,42)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,17)	
	p-Wert	0,373	
	statistische Methodik	p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse	
NBB = Nicht berechenbar			
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.01, Tab.530.09, Tab. 530.17;			
(⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.32, Tab. 530.40, Tab. 530.48;			
(⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.63, Tab. 530.71, Tab.530.79			

In den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 ist der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in beiden Behandlungsarmen hinsichtlich Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Schlaganfall und Pneumonie sehr gering. Daher kann keine gesicherte Aussage über einen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 62,5/25 gegenüber Tiotropium getroffen werden.

Hinsichtlich des Endpunktes unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte sich in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium für die Kategorien Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Schlaganfall und Pneumonie.

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.

Unerwünschtes Ereignis: Herzrhythmusstörung

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Herzrhythmusstörungen als unerwünschtes Ereignis zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

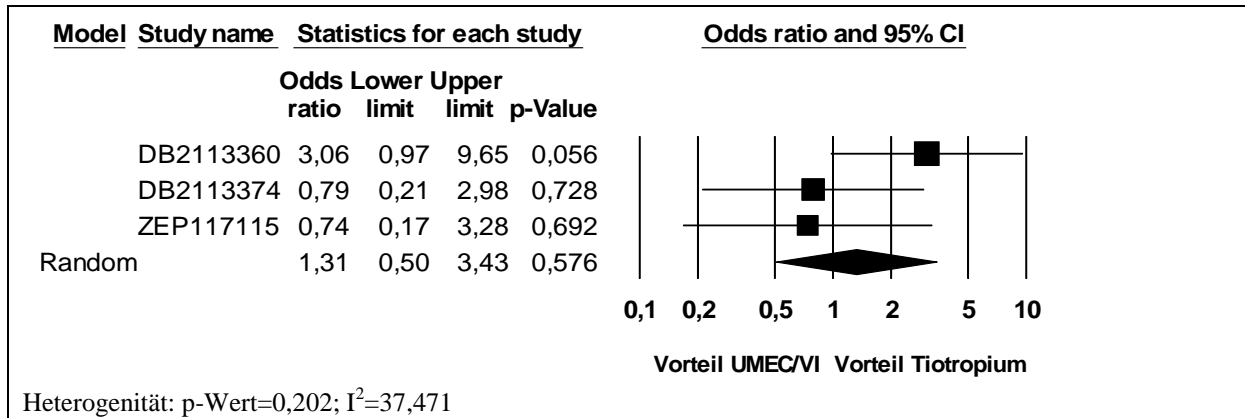


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzrhythmusstörung; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

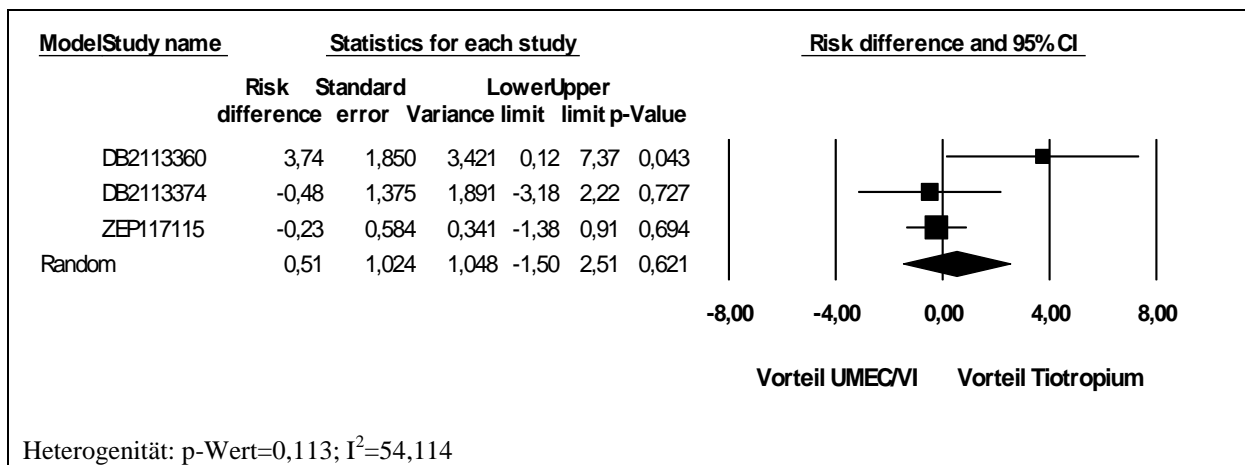


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzrhythmusstörung; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

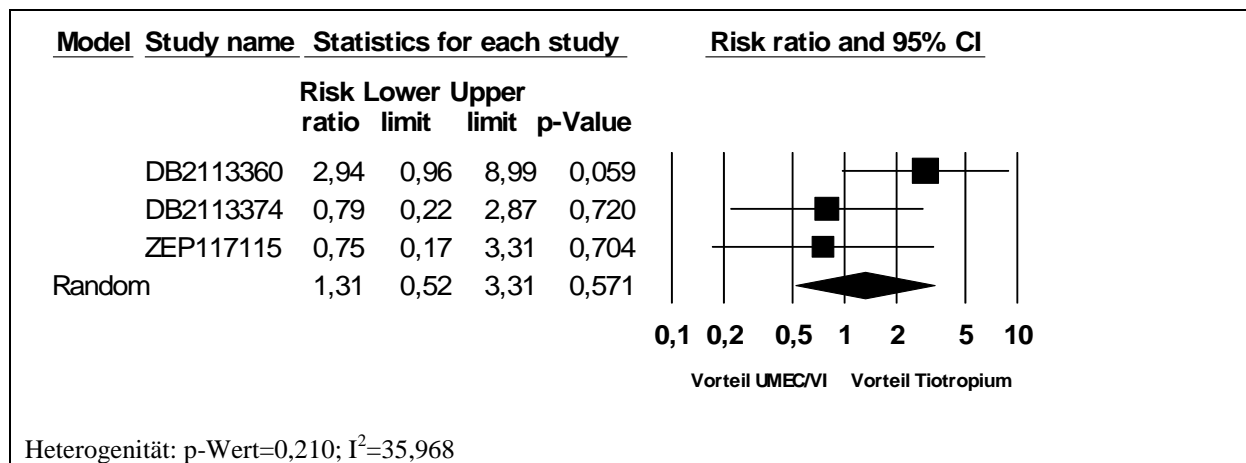


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - Herzrhythmusstörung; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Herzrhythmusstörung ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Herzrhythmusstörung.

Unerwünschte Ereignisse: Herzinsuffizienz

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

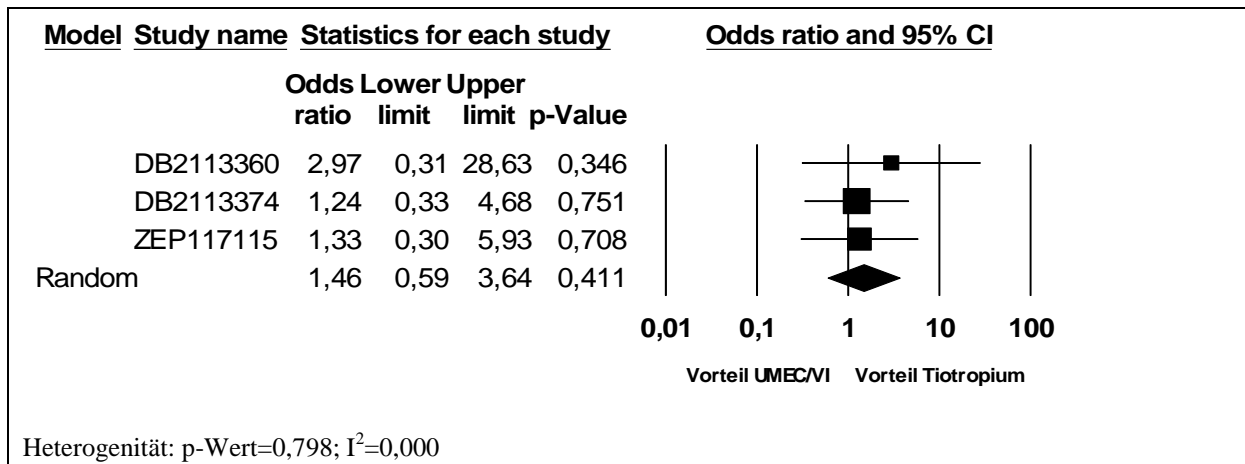


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzinsuffizienz; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

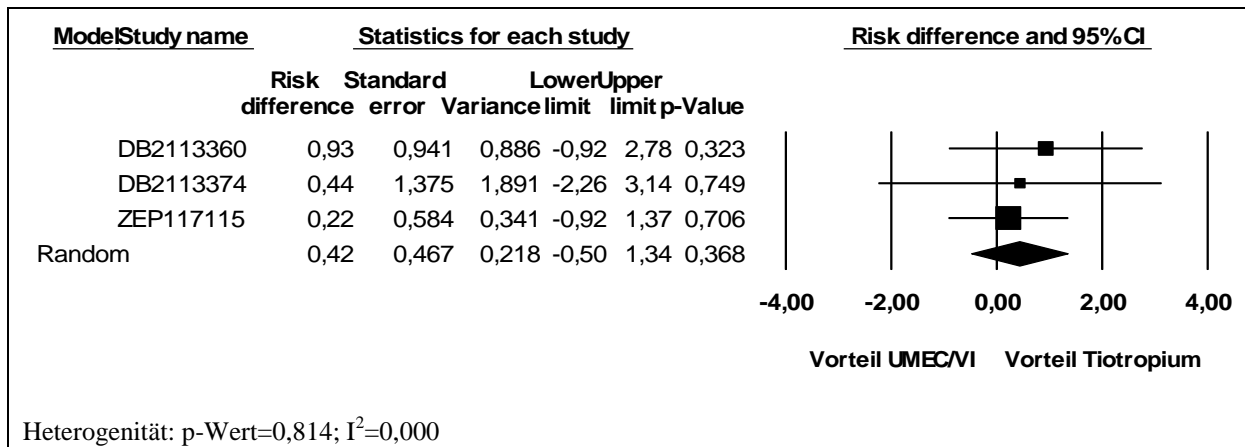


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Herzinsuffizienz; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

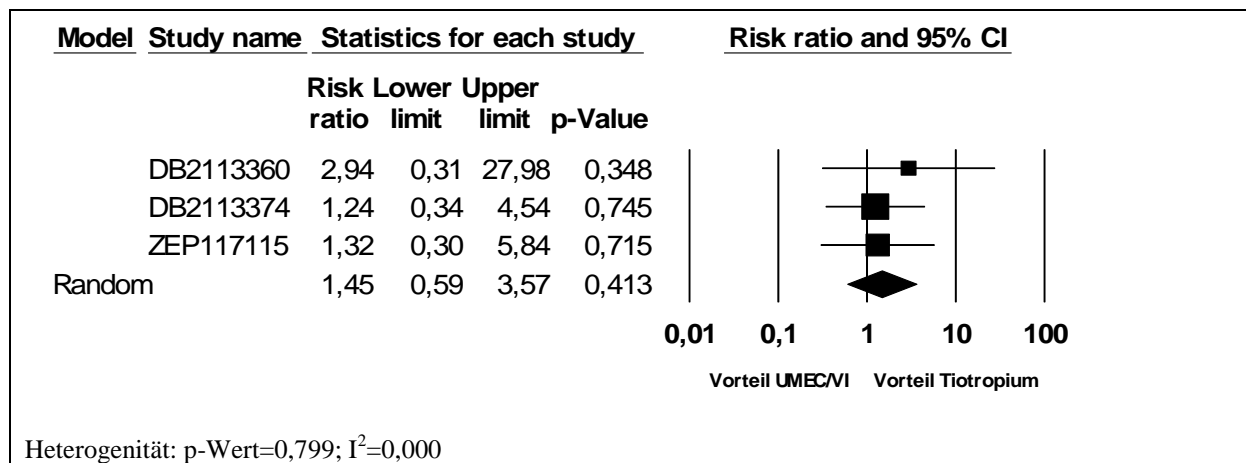


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - Herzinsuffizienz; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Herzinsuffizienz ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschtes Ereignisse: kardiale Ischämie

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von kardialer Ischämie als unerwünschtes Ereignis zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

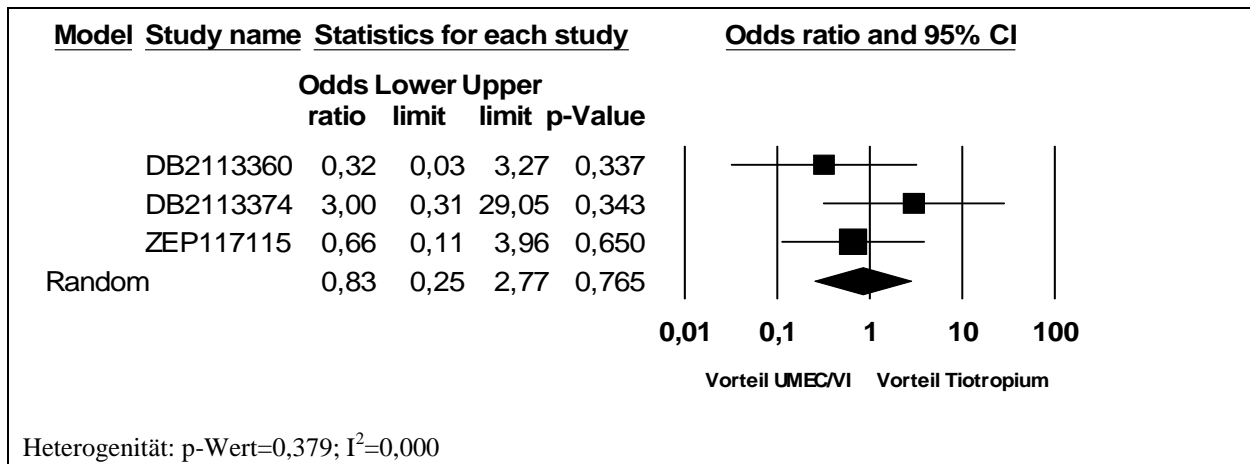


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - kardiale Ischämie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

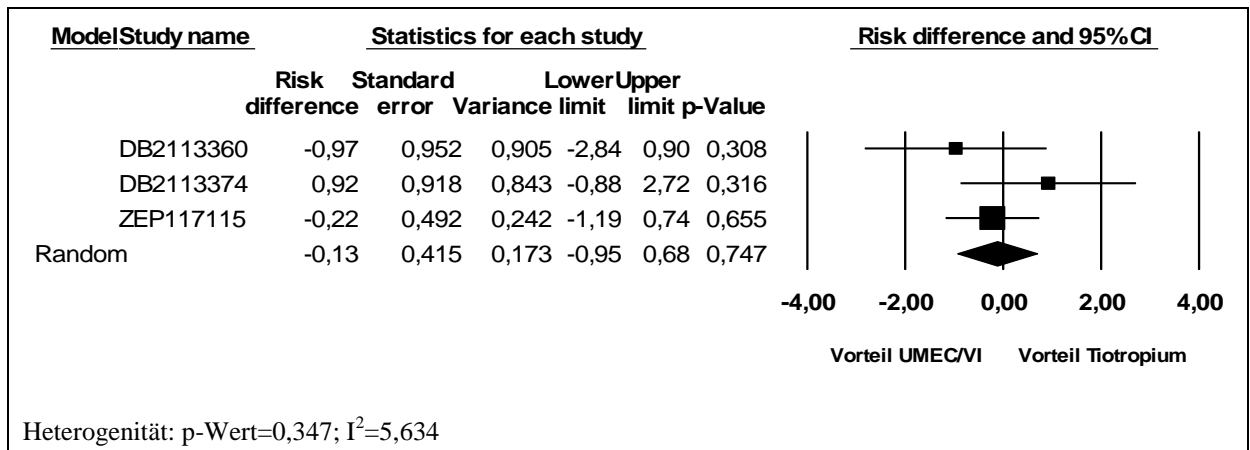


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - kardiale Ischämie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

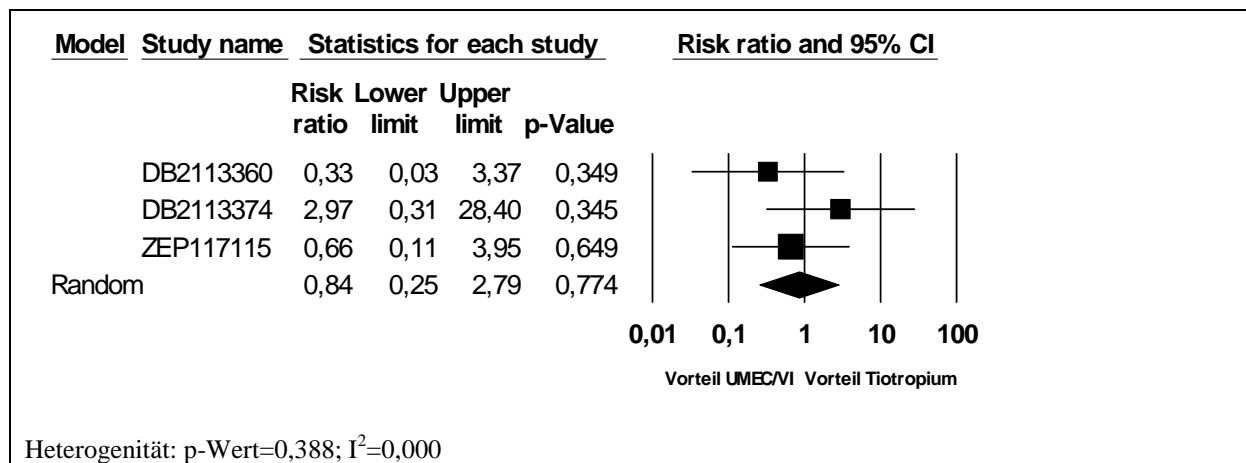


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - kardiale Ischämie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von kardialer Ischämie ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich kardialer Ischämie als unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschtes Ereignisse: Pneumonie

Bei dem dichotomen Endpunkt Unerwünschtes Ereignisse „Pneumonie“ liegt in der Studie DB2113360 eine Beobachtung mit keinem Ereignis vor. Das Odds Ratio als auch das relative Risiko können hier nicht berechnet werden. Damit die Durchführung einer Meta-Analyse mit den Effektmaßen Odds Ratio und relatives Risiko trotzdem möglich ist, wird bei Auftreten von Nullzellen gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) ein Korrekturwert von 0,5 zu dieser Nullzelle addiert.

Die Ergebnisse der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurden mit Hilfe von Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Pneumonie als unerwünschtes Ereignis zusammengefasst. Als Effektmaße werden Odds Ratio, absolute Risiko Reduktion und relatives Risiko verwendet.

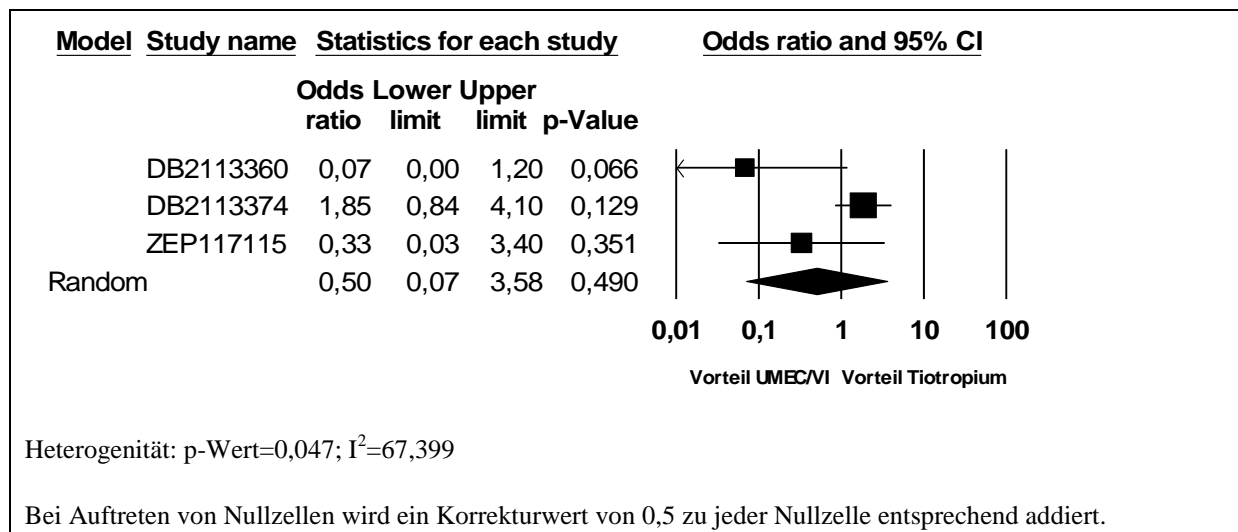


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Pneumonie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Odds Ratio

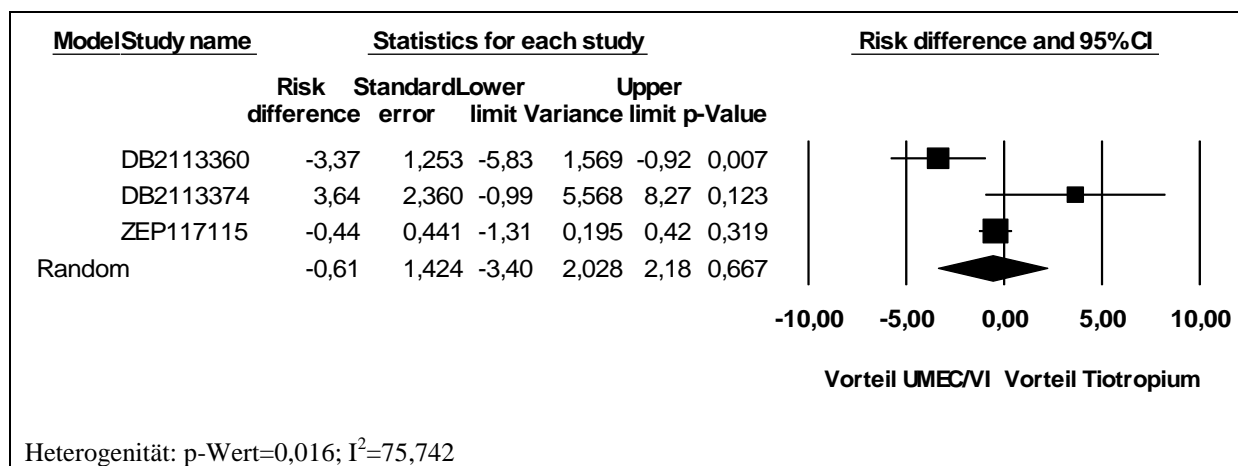


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT - Pneumonie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Absolute Risiko Reduktion

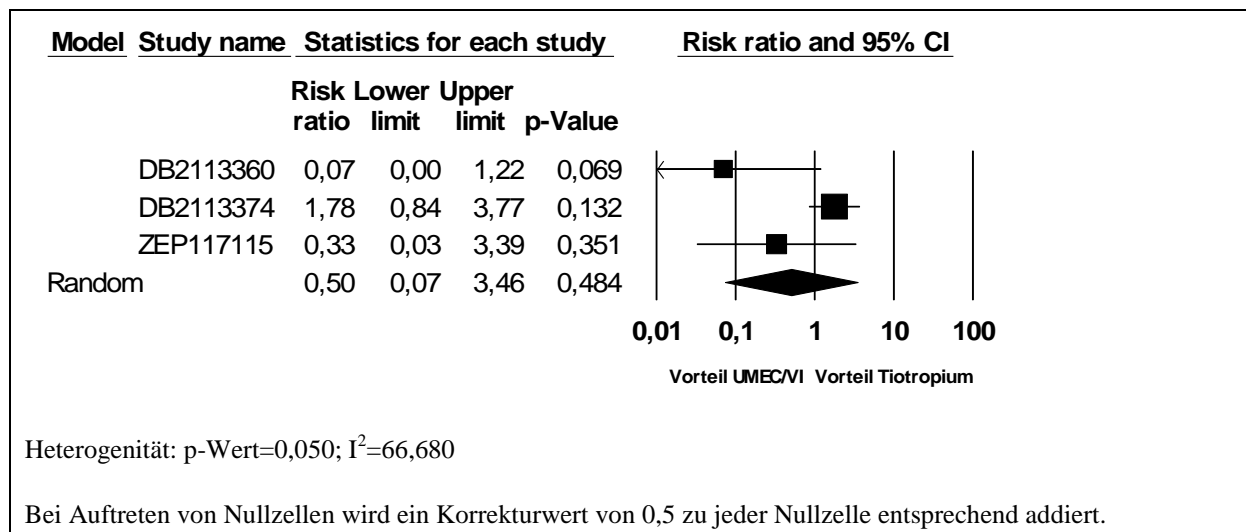


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation aus RCT - Pneumonie; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium - Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) als substantiell/erheblich eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet.

Unerwünschtes Ereignisse: Schlaganfall

Für Schlaganfall wurde auf Grund der geringen Fallzahl eine Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für das vorliegende Dossier wurden für alle Endpunkte, mit Ausnahme der Endpunkte

- Mortalität
- COPD Exazerbation
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation
- Unterwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt. Für diese Endpunkte wurden in der Studienpopulation nur vereinzelte Ereignisse beobachtet, so dass eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll ist.

4.3.1.3.2.1 Endpunkt: TDI– RCT

Für den Endpunkt TDI wurden keine Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung angegeben, da diese Subgruppen bereits durch den Endpunkt TDI Responder adäquat abgedeckt werden. Für den Endpunkt TDI Responder wurden Subgruppenanalysen nach GOLD Kriterien, ICS-Gebrauch und GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch durchgeführt.

4.3.1.3.2.1.1 Endpunkt: TDI – nach Alter

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 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Alter		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
<65 Jahre			

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Alter		
	n [1]	113	102
	LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,29)	2,5 (0,31)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
	Differenz [2]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 0,8)	
	p-Wert	0,951	
≥65 Jahre			
	n [1]	86	86
	LS-Mittelwert (SE)	2,1 (0,34)	2,4 (0,34)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
	Differenz [2]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; 0,7)	
	p-Wert	0,579	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,527	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
<65 Jahre			
	n [1]	96	89
	LS-Mittelwert (SE)	2,8 (0,36)	1,9 (0,37)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
	Differenz [2]	0,9	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 1,9)	
	p-Wert	0,098	
≥65 Jahre			
	n [1]	98	105
	LS-Mittelwert (SE)	1,7 (0,36)	2,1 (0,33)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
	Differenz [2]	-0,4	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Alter	
	95% Konfidenzintervall	(-1,4; 0,6)
	p-Wert	0,420
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [3]	0,376
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.41, Tab. 520.50, (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.148, Tab. 520.157		

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium fast kein Unterschied des TDIs in der Studie DB2113360 und eine höhere Verbesserung des TDIs in der Studie DB2113374. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In beiden Studien besteht in der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des TDIs. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI ergab für beide Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt TDI wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 62,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

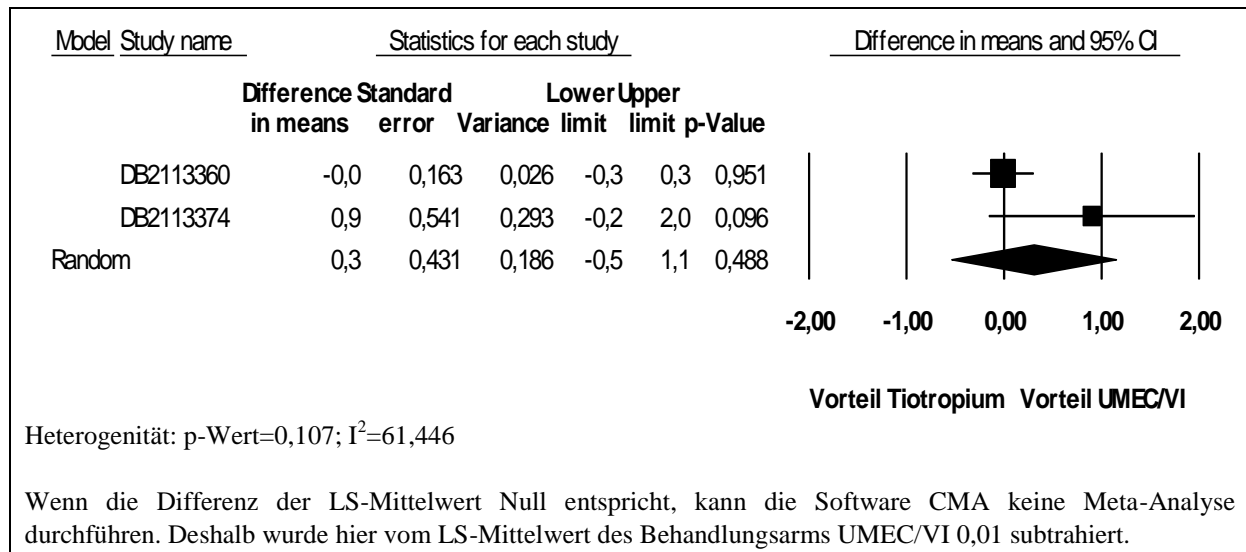


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für TDI - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

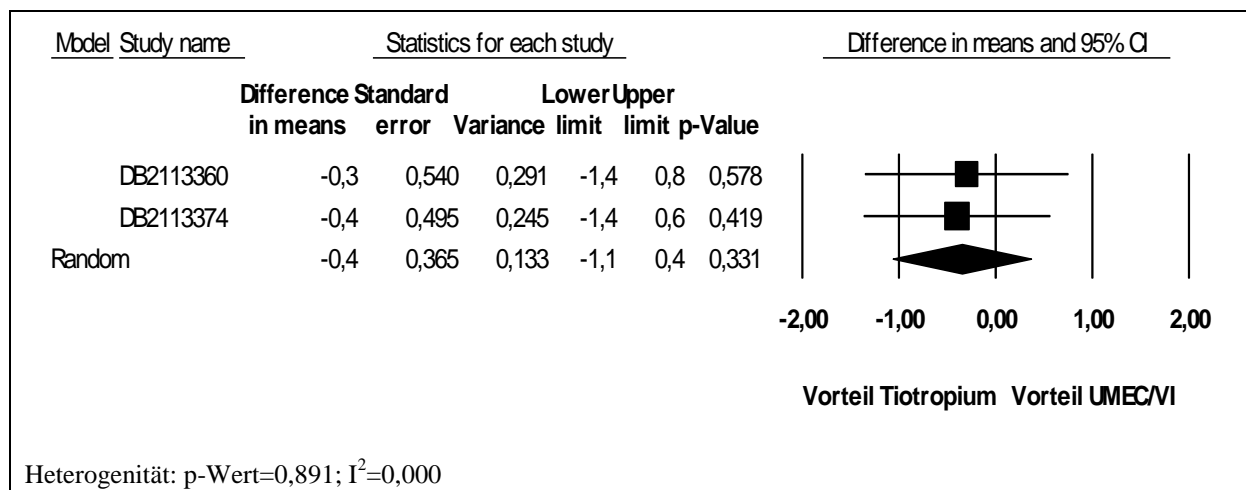


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für TDI - ≥ 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „<65 Jahre“ als substanziell eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „ ≥ 65 Jahre“ wird als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für

einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt: TDI – nach Geschlecht

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 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Geschlecht		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Männlich			
	n [1]	139	127
	LS-Mittelwert (SE)	2,4 (0,27)	2,4 (0,28)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168			
	Differenz [2]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,8)	
	p-Wert	0,888	
Weiblich			
	n [1]	60	61
	LS-Mittelwert (SE)	2,1 (0,37)	2,7 (0,37)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168			
	Differenz [2]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 0,5)	
	p-Wert	0,337	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,258	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI – nach Geschlecht	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	123	137
LS-Mittelwert (SE)	2,1 (0,29)	2,1 (0,27)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
Differenz [2]	0,0	
95% Konfidenzintervall	(-0,8; 0,8)	
p-Wert	0,998	
Weiblich		
n [1]	71	57
LS-Mittelwert (SE)	2,7 (0,48)	1,9 (0,53)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
Differenz [2]	0,8	
95% Konfidenzintervall	(-0,6; 2,2)	
p-Wert	0,266	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,175	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.42, Tab. 520.50; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.149, Tab. 520.157		

In beiden Studien besteht in der Gruppe der männlichen Patienten unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein sehr geringer Unterschied im TDI. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der weiblichen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des TDIs in der Studie DB2113360 und eine höhere Verbesserung des TDIs in der Studie DB2113374. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes

TDI für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI ergab für die Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt TDI wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

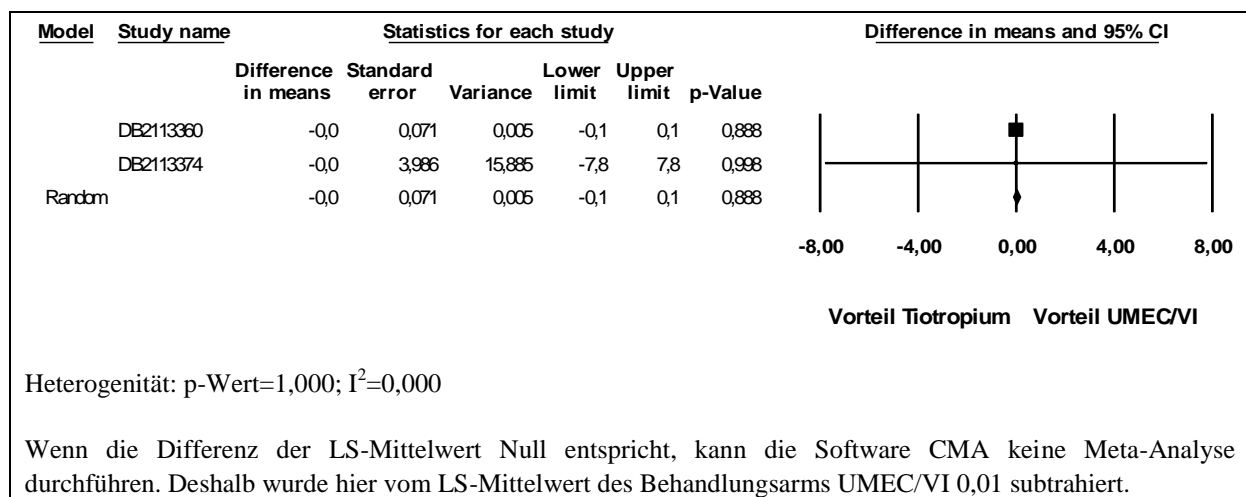


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für TDI – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

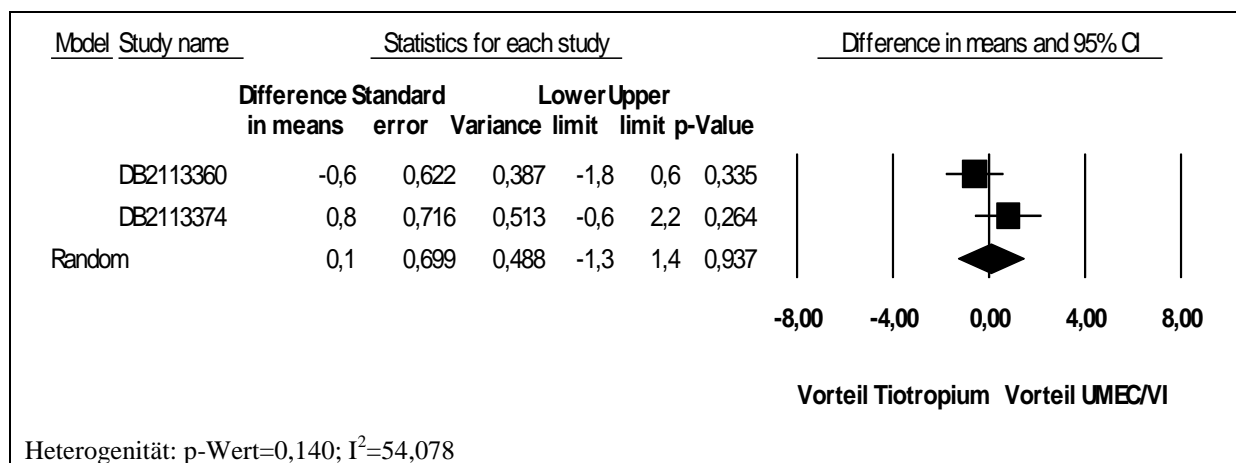


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für TDI – Weiblich ; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Weiblich“ wird als mittelmäßig/substanziell eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkt: TDI – nach Region

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 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI– nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI– nach Region	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI- nach Region	
Deutschland		
n [1]	32	31
LS-Mittelwert (SE)	1,5 (0,49)	1,0 (0,50)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
Differenz [2]	0,5	
95% Konfidenzintervall	(-0,9; 1,9)	
p-Wert	0,445	
Nicht Deutschland		
n [1]	167	157
LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,24)	2,8 (0,25)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
Differenz [2]	-0,3	
95% Konfidenzintervall	(-1,0; 0,4)	
p-Wert	0,412	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert [3]	0,151	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	26	30
LS-Mittelwert (SE)	2,0 (0,66)	0,9 (0,60)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		
Differenz [2]	1,1	
95% Konfidenzintervall	(-0,7; 2,8)	
p-Wert	0,241	
Nicht Deutschland		
n [1]	168	164
LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,27)	2,3 (0,27)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI Focal Score am Tag 168		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI– nach Region	
	Differenz [2]	0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,8)
	p-Wert	0,811
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)	
	p-Wert [3]	0,357
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.44, Tab. 520.50, (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.151, Tab. 520.157		

In beiden Studien besteht in der Gruppe der deutschstämmigen Patienten unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine höhere Verbesserung des TDIs. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des TDIs in der Studie DB2113360 und eine höhere Verbesserung des TDIs in der Studie DB2113374. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI ergab für die Studie DB2113374 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

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

Für den Endpunkt TDI wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

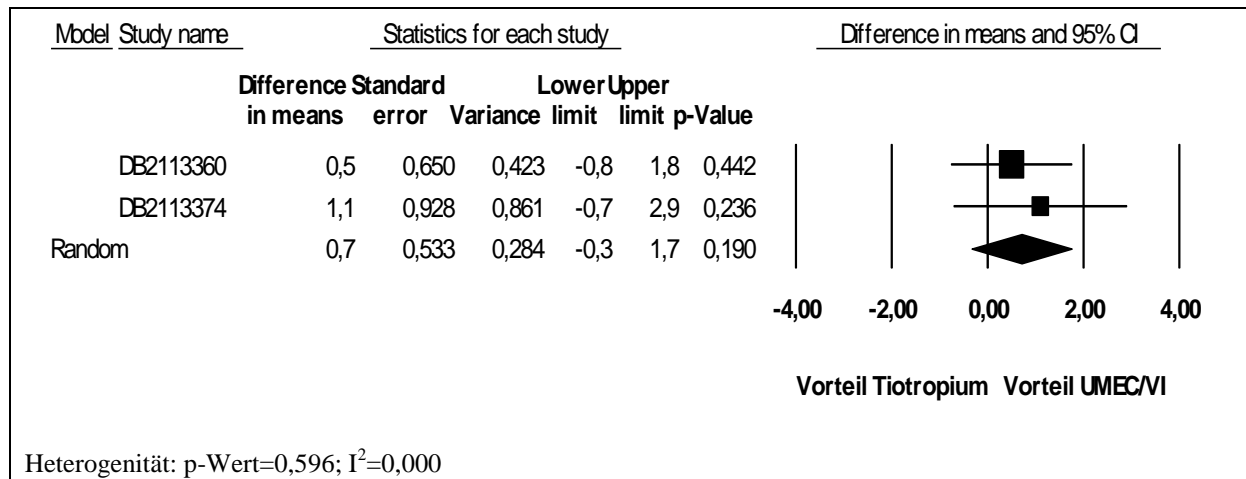


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für TDI – Deutschland ; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

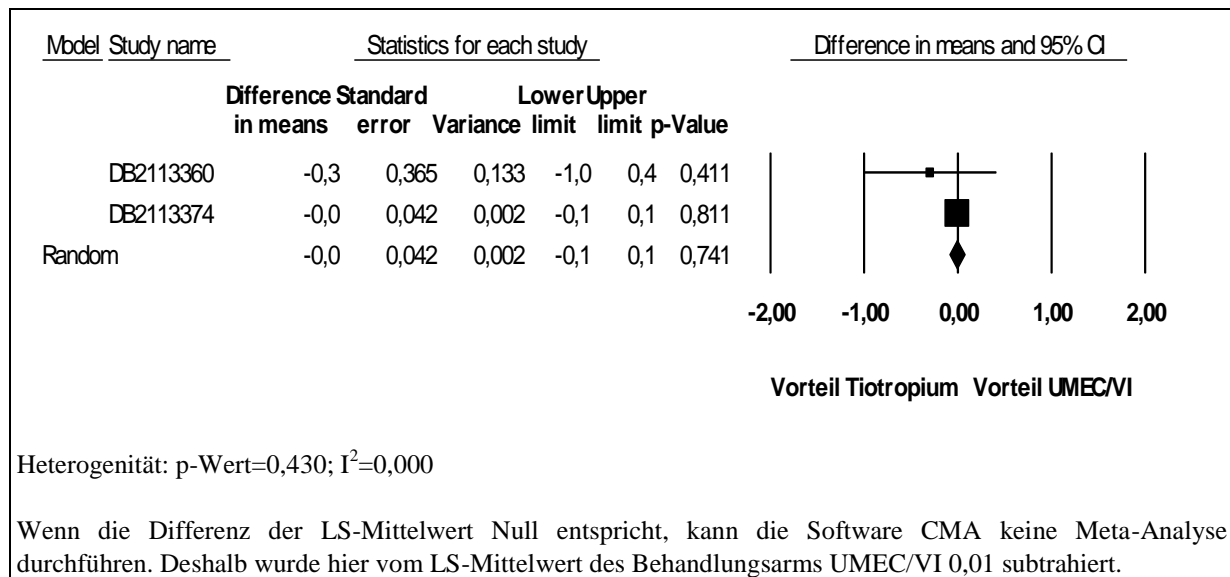


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für TDI – Nicht Deutschland ; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.4 Endpunkt: TDI Responder – nach Alter

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 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
<65 Jahre			
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
	n [1]	113	102
	Responder n (%) [2]	65 (58)	62 (61)
	<u>Odds Ratio</u>	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,96)	
	p-Wert	0,700	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
	n [3]	113	104
	Responder n (%) [2]	65 (58)	63 (61)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,05	
	95% Konfidenzintervall	(-10,03; 16,14)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,05	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,31)	
	p-Wert	0,680	
≥65 Jahre			
	n [3]	86	86
	Responder n (%) [2]	45 (52)	50 (58)

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	<u>Odds Ratio</u>	1,31
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 2,49)
	<u>p-Wert</u>	0,408
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,81
	95% Konfidenzintervall	(-9,02; 20,65)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,11
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,46)
	p-Wert	0,540
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [4]	0,869
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
<65 Jahre	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio	
n [1]	96	89
Responder n (%) [2]	64 (67)	47 (53)
<u>Odds Ratio</u>	0,57	
95% Konfidenzintervall	(0,31; 1,05)	
p-Wert	0,070	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko	
n [3]	97	90
Responder n (%) [2]	65 (67)	48 (53)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-13,68	
95% Konfidenzintervall	(-27,60; 0,24)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,63; 1,01)	
p-Wert	0,072	

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Alter	
≥65 Jahre		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	98	105
Responder n (%) [2]	47 (48)	51 (49)
<u>Odds Ratio</u>	1,03	
95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,80)	
p-Wert	0,915	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	99	106
Responder n (%) [2]	48 (48)	52 (49)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,57	
95% Konfidenzintervall	(-13,12; 14,26)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,01	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,34)	
p-Wert	1,000	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert [4]	0,109	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.60, Tab. 520.317, Tab. 520.328 (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.167, Tab. 520.388, Tab. 520.399		

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren ist der Anteil an TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in beiden Studien niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für die Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

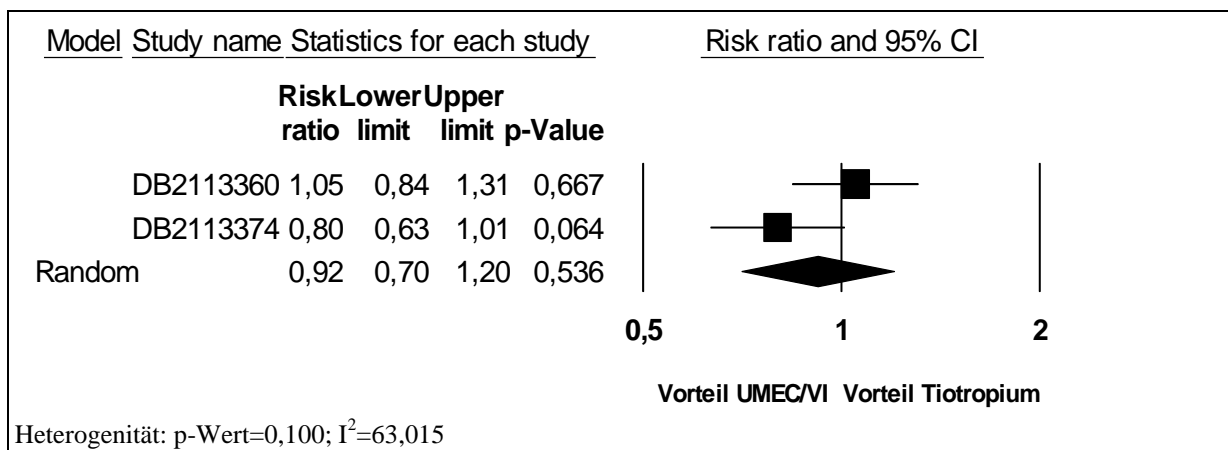


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für TDI Responder – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

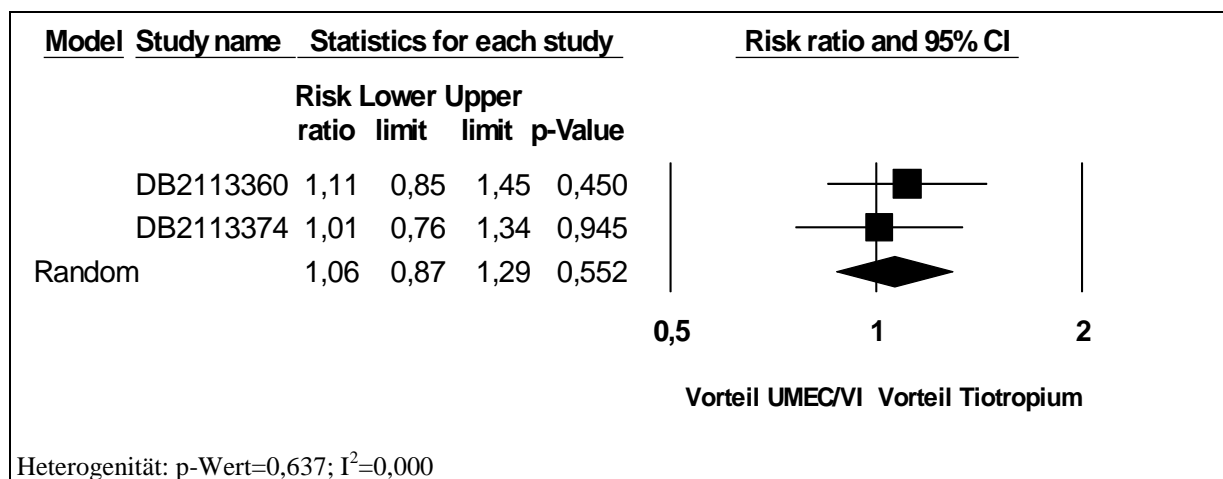


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für TDI Responder – ≥ 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „ < 65 Jahre“ als substanziell eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „ ≥ 65 Jahre“ wird als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder für beiden Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.5 Endpunkt: TDI Responder – nach Geschlecht

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 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht	
Männlich		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	139	127
Responder n (%) [2]	75 (54)	67 (53)
<u>Odds Ratio</u>	0,96	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,59)	
p-Wert	0,868	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	139	129
Responder n (%) [2]	75 (54)	68 (53)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,24	
95% Konfidenzintervall	(-13,20; 10,71)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,22)	
p-Wert	0,903	
Weiblich		
n [3]	60	61
Responder n (%) [2]	35 (58)	45 (74)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,85	
95% Konfidenzintervall	(0,83; 4,15)	
p-Wert	0,134	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	15,44	
95% Konfidenzintervall	(-1,22; 32,09)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,26	
95% Konfidenzintervall	(0,97; 1,64)	
p-Wert	0,086	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [4]	0,001	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Männlich			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
n [1]	123	137	
Responder n (%) [2]	73 (59)	70 (51)	
<u>Odds Ratio</u>	0,72		
95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,18)		
p-Wert	0,192		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko			
n [3]	125	138	
Responder n (%) [2]	75 (60)	71 (51)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-8,55		
95% Konfidenzintervall	(-20,52; 3,42)		
<u>Relatives Risiko</u>	0,86		
95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,06)		
p-Wert	0,174		
Weiblich			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
n [1]	71	57	
Responder n (%) [2]	38 (54)	28 (49)	
<u>Odds Ratio</u>	0,85		
95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,73)		
p-Wert	0,654		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko			
n [3]	71	58	
Responder n (%) [2]	38 (54)	29 (50)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-3,52		
95% Konfidenzintervall	(-20,85; 13,80)		
<u>Relatives Risiko</u>	0,93		
95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,31)		
p-Wert	0,726		
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)			
p-Wert [4]	0,954		

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Geschlecht
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p> <p>[2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.318, Tab. 520.329; Tab. 520.60; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.389, Tab. 520.400, Tab. 520.167	

In der Gruppe der männlichen Patienten ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in beiden Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der weiblichen Patienten ist der Anteil an TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB2113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für die Studie DB2113374 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

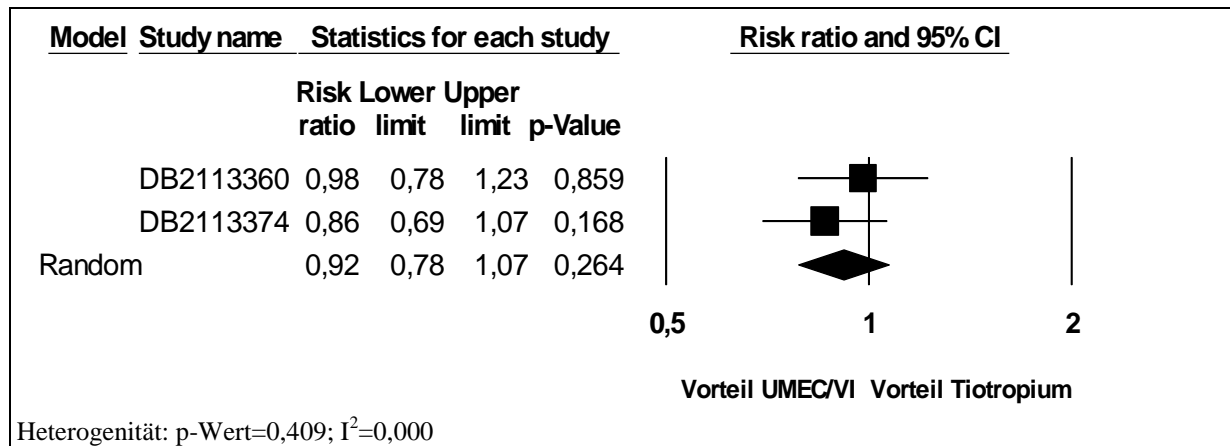


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für TDI Responder - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

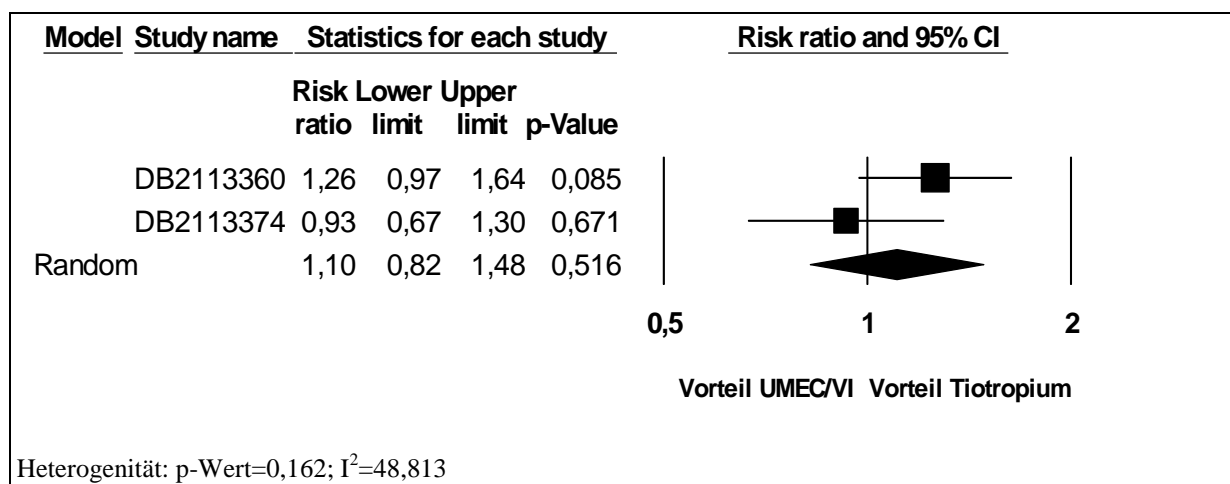


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für TDI Responder - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Weiblich“ wird als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.6 Endpunkt: TDI Responder – nach Region

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 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfartzes 040688	
Deutschland			
	n [3]	32	31
	Responder n (%) [2]	13 (41)	12 (39)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	<u>Odds Ratio</u>	1,02	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 2,86)	
	p-Wert	0,974	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,92	
	95% Konfidenzintervall	(-26,07; 22,24)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,95	
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,75)	
	p-Wert	1,000	
Nicht Deutschland			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
	n [1]	167	157
	Responder n (%) [2]	97 (58)	100 (64)
	<u>Odds Ratio</u>	1,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,98)	
	p-Wert	0,307	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko			
	n [3]	167	159
	Responder n (%) [2]	97 (58)	101 (64)

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region		
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,44	
	95% Konfidenzintervall	(-5,14; 16,02)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,09	
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,30)	
	p-Wert	0,364	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [4]	0,165	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n [3]	26	30
	Responder n (%) [2]	12 (46)	10 (33)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,72)	
	p-Wert	0,329	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-12,82	
	95% Konfidenzintervall	(-38,35; 12,71)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,39)	
	p-Wert	0,414	
Nicht Deutschland			
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
	n [1]	168	164
	Responder n (%) [2]	99 (59)	88 (54)
	<u>Odds Ratio</u>	0,81	
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,25)	
	p-Wert	0,343	

Studie	Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach Region	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko	
n [3]	170	166
Responder n (%) [2]	101 (59)	90 (54)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-5,19	
95% Konfidenzintervall	(-15,77; 5,38)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,91	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,10)	
p-Wert	0,378	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)	
p-Wert [4]	0,770	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.319, Tab. 520.330, Tab.520.60; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Table 520.390, Tab. 520.401; Tab 520.167		

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in beiden Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für die Studie DB2113374 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

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

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

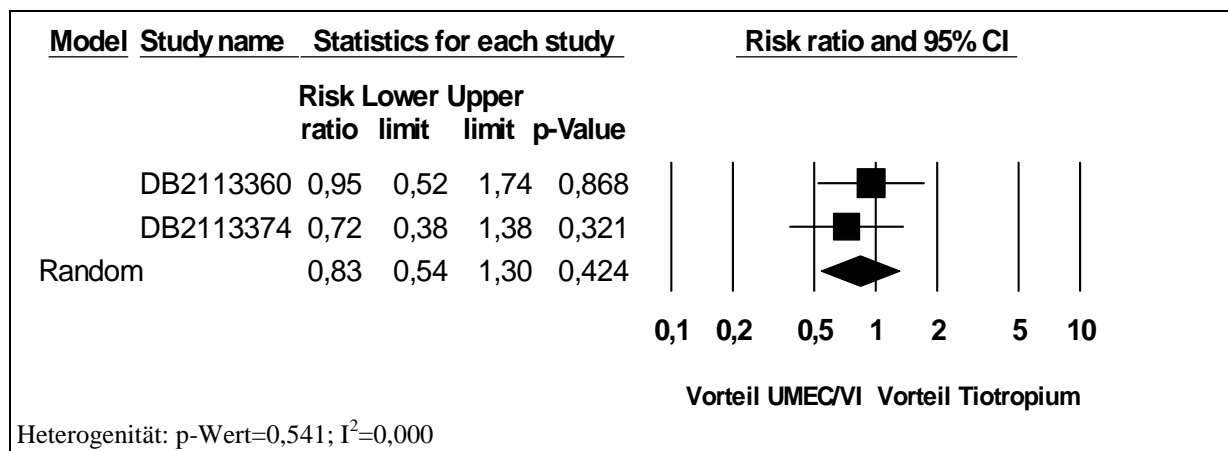


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für TDI Responder - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

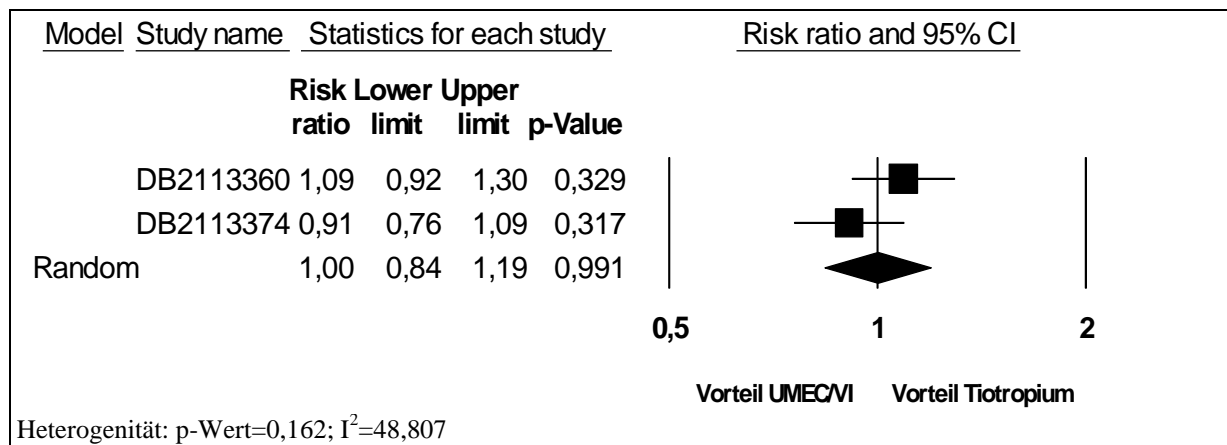


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für TDI Responder - Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ wird als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.7 Endpunkt: TDI Responder – nach GOLD Kriterien

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 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe ≥III			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
n [1]	101	102	
Responder n (%) [2]	53 (52)	55 (54)	
<u>Odds Ratio</u>	0,96		
95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,70)		
p-Wert	0,892		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko			
n [3]	101	103	
Responder n (%) [2]	53 (52)	56 (54)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,89		
95% Konfidenzintervall	(-11,79; 15,58)		
<u>Relatives Risiko</u>	1,04		
95% Konfidenzintervall	(0,80; 1,34)		
p-Wert	0,888		
GOLD Stufe ≤II			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
n [1]	98	85	
Responder n (%) [2]	57 (58)	57 (67)	
<u>Odds Ratio</u>	1,63		
95% Konfidenzintervall	(0,85; 3,11)		
p-Wert	0,141		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko			
n [3]	98	86	
Responder n (%) [2]	57 (58)	57 (66)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	8,12		
95% Konfidenzintervall	(-5,86; 22,09)		
<u>Relatives Risiko</u>	1,14		
95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,43)		
p-Wert	0,289		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien	
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)	
	p-Wert [4]	0,242
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III		
n [3]	100	96
Responder n (%) [2]	56 (56)	44 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 1,26)	
p-Wert	0,243	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-9,06	
95% Konfidenzintervall	(-22,93; 4,81)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,10)	
p-Wert	0,255	
GOLD Stufe ≤II		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	93	97
Responder n (%) [2]	55 (59)	54 (56)
<u>Odds Ratio</u>	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,53)	
p-Wert	0,592	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Absolute Risiko Reduktion und Relatives Risiko		
n [3]	95	97
Responder n (%) [2]	57 (60)	54 (56)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-4,33	
95% Konfidenzintervall	(-18,29; 9,63)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,93
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,18)
	p-Wert	0,562
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)	
	p-Wert [4]	0,912
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.322, Tab. 520.333; Tab. 520.60; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Table 520.393, Tab. 520.404; Tab 520.167		

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für beide Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten.

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

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterium (GOLD Stufe \geq III, GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

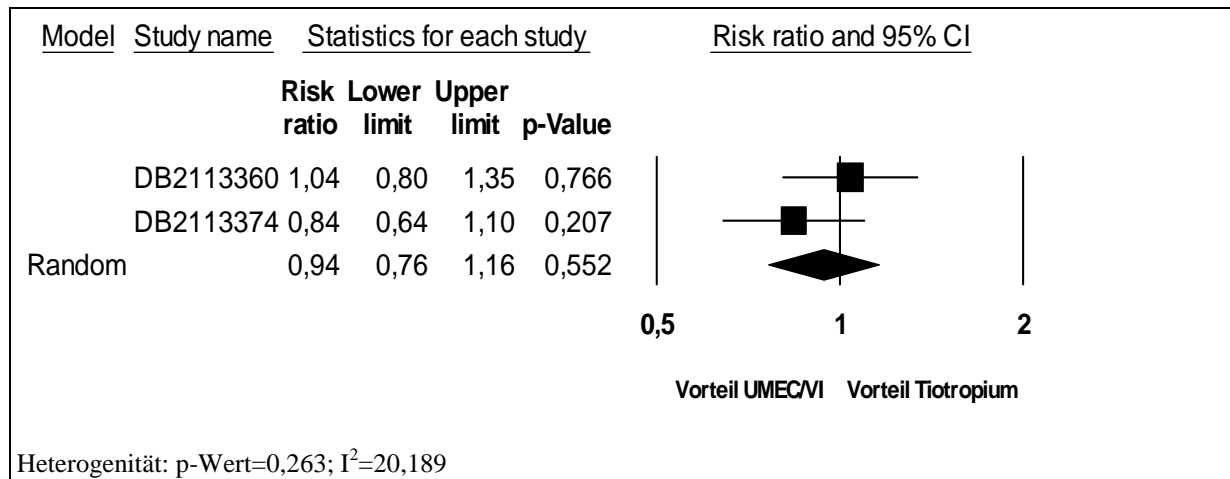


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

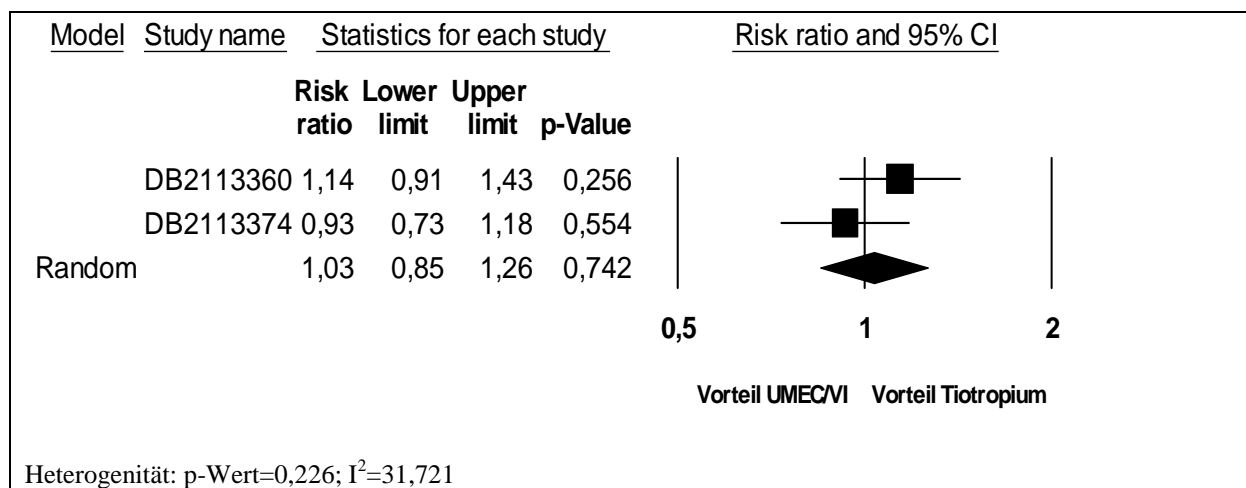


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.8 Endpunkt: TDI Responder – nach ICS-Gebrauch

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach ICS-Gebrauch		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
ICS-Gebrauch			
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
	n [1]	91	87
	Responder n (%) [2]	50 (55)	54 (62)
	<u>Odds Ratio</u>	1,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 2,39)	
	p-Wert	0,442	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
	n [3]	91	88
	Responder n (%) [2]	50 (55)	55 (63)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	7,55	
	95% Konfidenzintervall	(-6,83; 21,94)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,14	
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,46)	
	p-Wert	0,363	
Kein ICS-Gebrauch			
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168– Odds Ratio		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach ICS-Gebrauch		
	n [1]	108	101
	Responder n (%) [2]	60 (56)	58 (57)
	<u>Odds Ratio</u>	1,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 1,88)	
	p-Wert	0,824	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
	n [3]	108	102
	Responder n (%) [2]	60 (56)	58 (57)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,31	
	95% Konfidenzintervall	(-12,12; 14,73)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,02	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,30)	
	p-Wert	0,890	
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [4]	0,352	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
	n [1]	97	102
	Responder n (%) [2]	50 (52)	47 (46)
	<u>Odds Ratio</u>	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 1,43)	
	p-Wert	0,476	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
	n [3]	97	103
	Responder n (%) [2]	50 (52)	48 (47)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach ICS-Gebrauch	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-4,94
	95% Konfidenzintervall	(-18,79; 8,90)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,90
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 1,20)
	p-Wert [4]	0,571
Kein ICS-Gebrauch		
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio	
	n [1]	97 92
	Responder n (%) [2]	61 (63) 51 (55)
	<u>Odds Ratio</u>	0,81
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,47)
	p-Wert	0,487
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko	
	n [3]	99 93
	Responder n (%) [2]	63 (64) 52 (56)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,72
	95% Konfidenzintervall	(-21,56; 6,12)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,88
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,11)
	p-Wert	0,304
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [4]	0,753
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.320, Tab. 520.331; Tab. 520.60 (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.391, Tab. 520.402; Tab 520.167		

In der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für beide Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

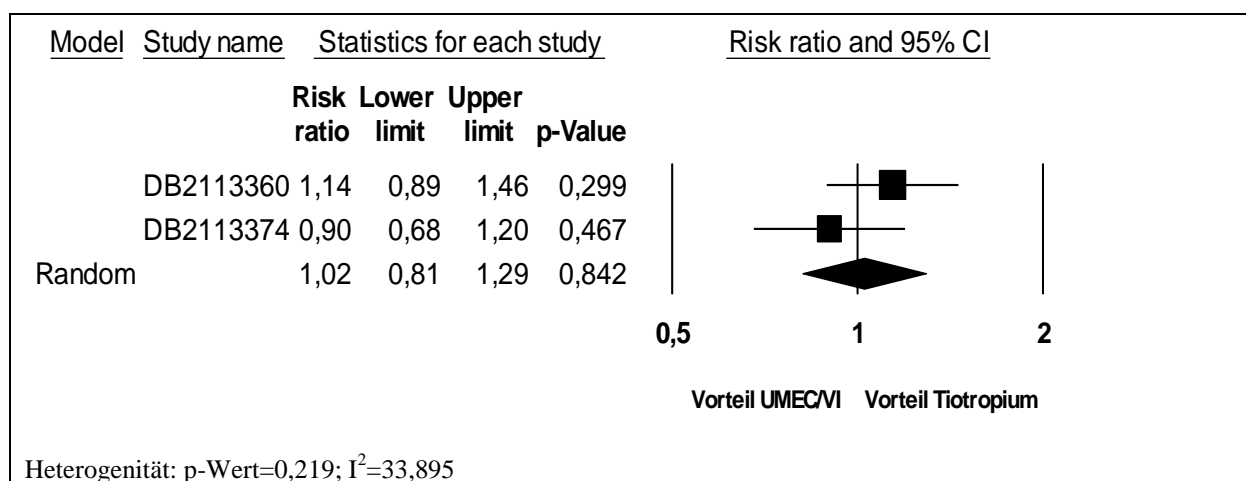


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für TDI Responder - ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

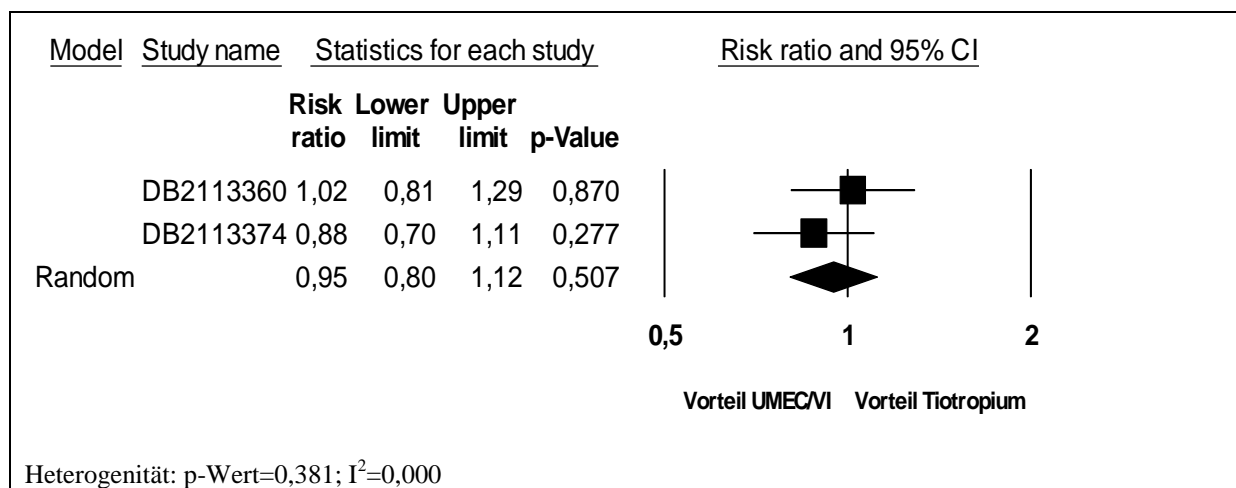


Abbildung 4-69: Meta-Analyse für TDI Responder - Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.1.9 Endpunkt: TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

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 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
		203

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	Population	ITT ohne Studienzentrum 040688
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	46	31
Responder n (%) [2]	26 (57)	22 (71)
<u>Odds Ratio</u>	2,05	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 5,86)	
p-Wert	0,182	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	46	31
Responder n (%) [2]	26 (57)	22 (71)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	14,45	
95% Konfidenzintervall	(-7,01; 35,91)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,26	
95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,76)	
p-Wert	0,236	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	52	54
Responder n (%) [2]	31 (60)	35 (65)
<u>Odds Ratio</u>	1,41	
95% Konfidenzintervall	(0,61; 3,24)	
<u>p-Wert</u>	0,421	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	52	55
Responder n (%) [2]	31 (60)	35 (64)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	4,02	
95% Konfidenzintervall	(-14,40; 22,45)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,07	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,44)	
p-Wert	0,695	
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	45	55

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	Responder n (%) [2]	24 (53) 32 (58)
	<u>Odds Ratio</u>	1,03
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 2,35)
	p-Wert	0,953
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko	
	n [3]	45 56
	Responder n (%) [2]	24 (53) 33 (59)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,60
	95% Konfidenzintervall	(-13,86; 25,05)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,10
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,57)
	p-Wert	0,687
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio	
	n [1]	56 47
	Responder n (%) [2]	29 (52) 23 (49)
	<u>Odds Ratio</u>	0,85
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,89)
	p-Wert	0,684
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko	
	n [3]	56 47
	Responder n (%) [2]	29 (52) 23 (49)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-2,85
	95% Konfidenzintervall	(-22,23; 16,53)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,94
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,39)
	p-Wert	0,844
	Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [4]	0,552
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko, Absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168– Odds Ratio		
n [1]	36	46
Responder n (%) [2]	16 (44)	22 (48)
<u>Odds Ratio</u>	1,18	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 2,88)	
p-Wert	0,710	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168- Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	36	46
Responder n (%) [2]	16 (44)	22 (48)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,38	
95% Konfidenzintervall	(-18,34; 25,10)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,08	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,73)	
p-Wert	0,825	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium –am Tag 168 Odds Ratio		
n [1]	57	51
Responder n (%) [2]	39 (68)	32 (63)
<u>Odds Ratio</u>	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,72)	
p-Wert	0,504	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168- Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	59	51
Responder n (%) [2]	41 (69)	32 (63)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,75	
95% Konfidenzintervall	(-24,47; 10,98)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,90	
95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,18)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	p-Wert	0,545
GOLD Stufe \geqIII und ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168– Odds Ratio		
n [1]	60	56
Responder n (%) [2]	34 (57)	25 (45)
<u>Odds Ratio</u>	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,31; 1,41)	
p-Wert	0,291	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168- Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	60	57
Responder n (%) [2]	34 (57)	26 (46)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-11,05	
95% Konfidenzintervall	(-29,06; 6,96)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,15)	
p-Wert	0,269	
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	40	40
Responder n (%) [2]	22 (55)	19 (48)
<u>Odds Ratio</u>	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,31; 1,93)	
p-Wert	0,577	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [3]	40	41
Responder n (%) [2]	22 (55)	20 (49)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,22	
95% Konfidenzintervall	(-27,94; 15,50)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,89	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,35)	
p-Wert	0,659	
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
p-Wert [4]	0,244	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TDI Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch
	Relatives Risiko, Absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.325, Tab 520.326, Tab 520.336, ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.396, Tab 520.397, Tab 520.407	

In beiden Studien ist in der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch ist der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium

In beiden Studien ist in der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch der Anteil der TDI Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt TDI Responder ergab für beide Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

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

Für den Endpunkt TDI Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

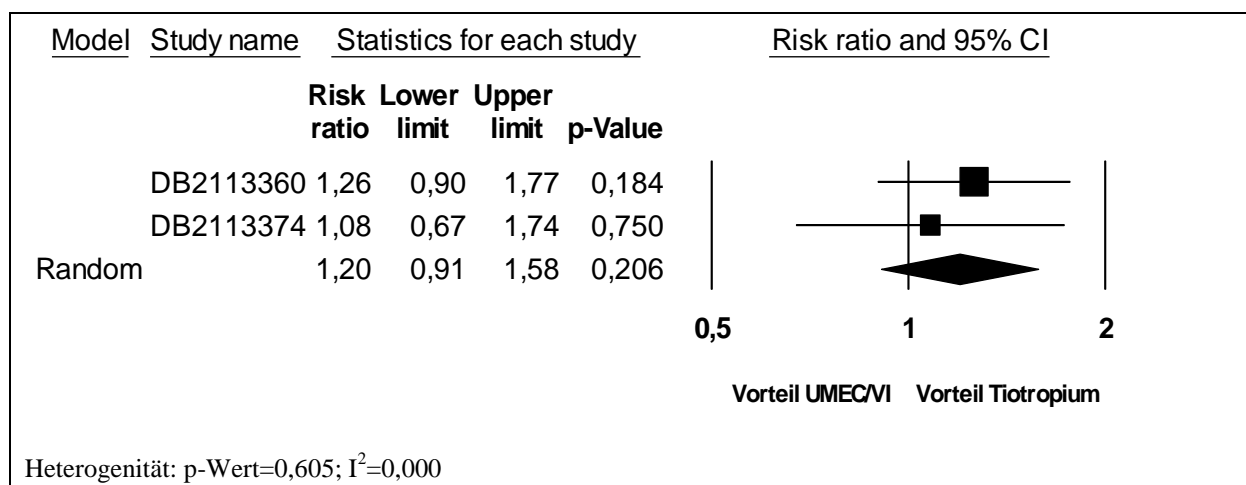


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

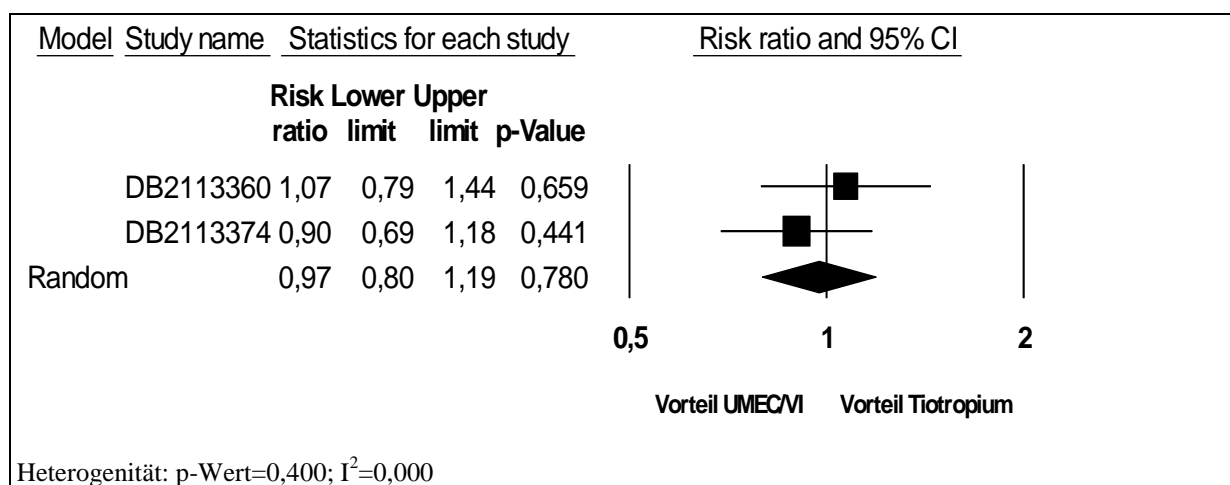


Abbildung 4-71: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

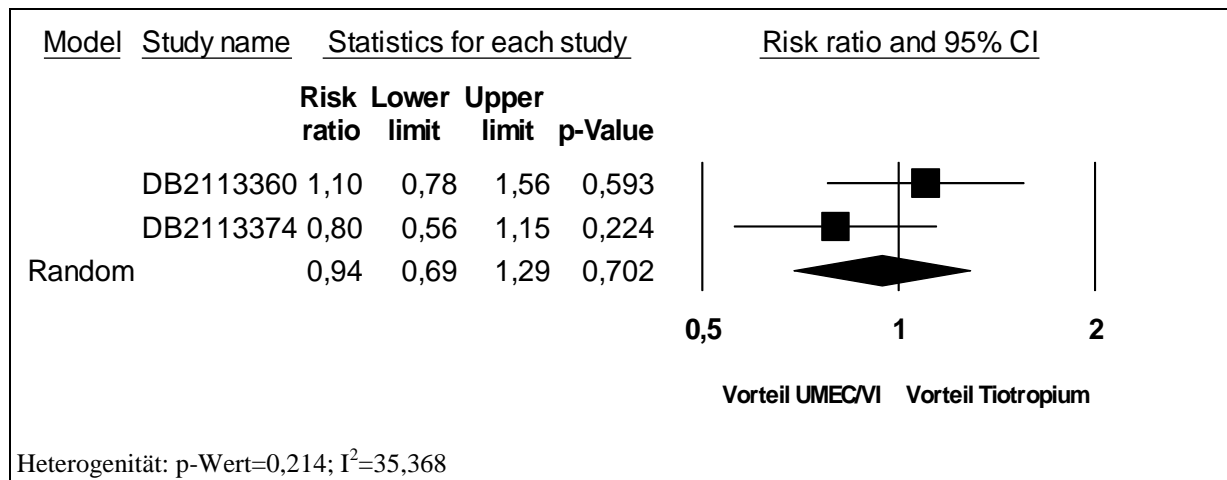


Abbildung 4-72: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

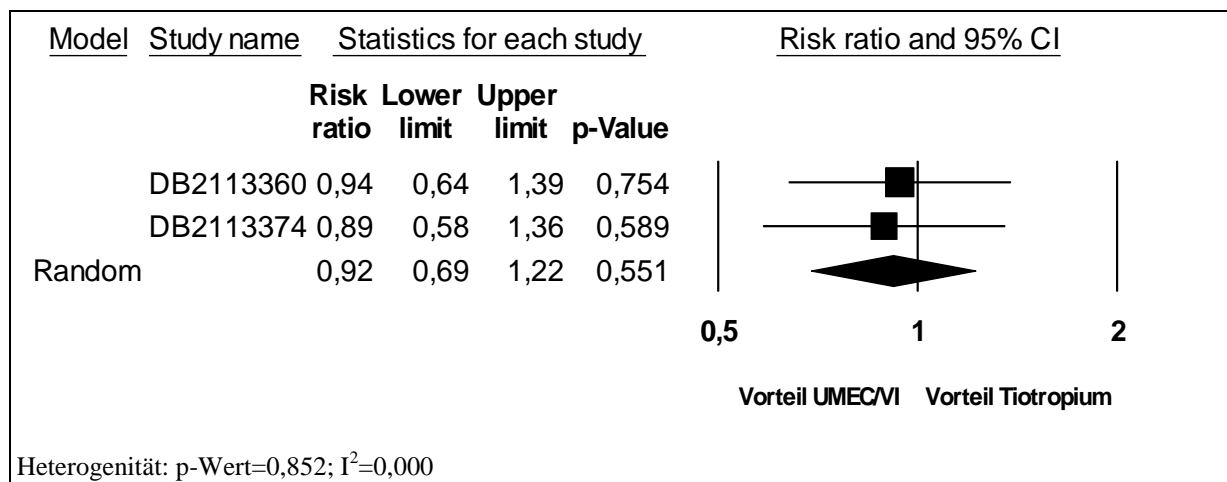


Abbildung 4-73: Meta-Analyse für TDI Responder - GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in allen vier Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für alle vier Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von TDI Responder ist für alle vier Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich TDI Responder für alle vier Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.2 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – RCT**4.3.1.3.2.2.1 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter**

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 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
<65 Jahre			
	n [1]	108	101
	LS-Mittelwert (SE)	-2,2 (0,29)	-1,2 (0,30)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-1,0	
	95% Konfidenzintervall	(-1,8; 0,018)	
	p-Wert	0,018	
≥65 Jahre			
	n [1]	79	78
	LS-Mittelwert (SE)	2,2 (0,27)	2,5 (0,27)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 0,5)	
	p-Wert	0,546	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,572	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter		
	Population	ITT	ITT
<65 Jahre			
	n [1]	89	85
	LS-Mittelwert (SE)	-3,0 (0,35)	-2,6 (0,36)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-1,4; 0,6)	
	p-Wert	0,433	
≥65 Jahre			
	n [1]	85	99
	LS-Mittelwert (SE)	-2,4 (0,30)	-1,7 (0,28)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,7	
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 0,1)	
	p-Wert	0,081	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,618	
	statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
		[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
		[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
		[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
<65 Jahre			
	n [1]	255	231
	LS-Mittelwert (SE)	1,8 (0,11)	2,3 (0,12)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-0,8; -0,2)	
	p-Wert	0,004	
≥65 Jahre			
	n [1]	160	170
	LS-Mittelwert (SE)	1,7 (0,14)	2,2 (0,14)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Alter	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,5
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; -0,1)
	p-Wert	0,007
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [3]	0,821
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.71, Tab. 520.80; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.178 Tab. 520.187; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.255, Tab. 520.264		

In allen drei Studien besteht in beiden Altersgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen.

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

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

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

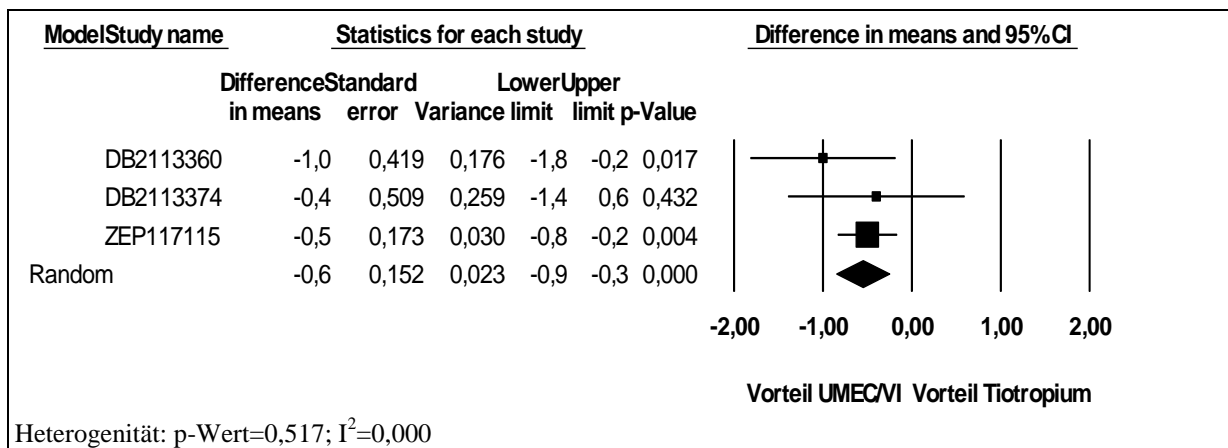


Abbildung 4-74: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

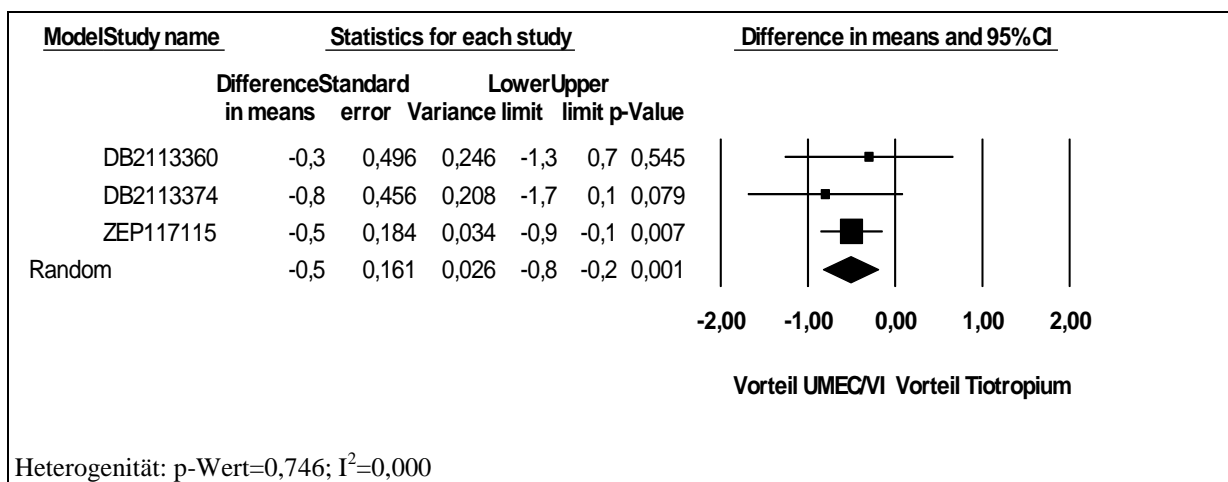


Abbildung 4-75: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des

IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der unter 65 jährigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,6 [95 % KI (-0,9; -0,3)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,6 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für die Gruppe der Patienten ab 65 Jahren beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,5 [95 % KI (-0,8; -0,2)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,5 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.2 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Geschlecht

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 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)– nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Männlich		
	n [1]	131
	LS-Mittelwert (SE)	2,6 (0,24)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,3
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 0,4)
	p-Wert	0,395

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)– nach Geschlecht	
Weiblich		
n [1]	56	59
LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,40)	3,8 (0,39)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-1,5	
95% Konfidenzintervall	(-2,6; -0,4)	
p-Wert	0,007	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,114	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	110	130
LS-Mittelwert (SE)	2,7 (0,28)	3,4 (0,26)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,8	
95% Konfidenzintervall	(-1,5; 0,0)	
p-Wert	0,046	
Weiblich		
n [1]	64	54
LS-Mittelwert (SE)	3,2 (0,42)	3,5 (0,46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,3	
95% Konfidenzintervall	(-1,5; 0,9)	
p-Wert	0,649	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,190	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus,	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)– nach Geschlecht	
	geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	285	270
LS-Mittelwert (SE)	1,7 (0,10)	2,3 (0,11)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,5	
95% Konfidenzintervall	(-0,8; -0,2)	
p-Wert	<0,001	
Weiblich		
n [1]	130	131
LS-Mittelwert (SE)	2,0 (0,16)	2,3 (0,16)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,4	
95% Konfidenzintervall	(-0,8; 0,0)	
p-Wert	0,081	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,592	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.72, Tab. 520.80; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.179 Tab. 520.187; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.256, Tab. 520.264		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen.

In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten zeigte sich in der Studie DB2113360 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studien DB2113360 und DB2113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studie ZEP117115 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 62,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

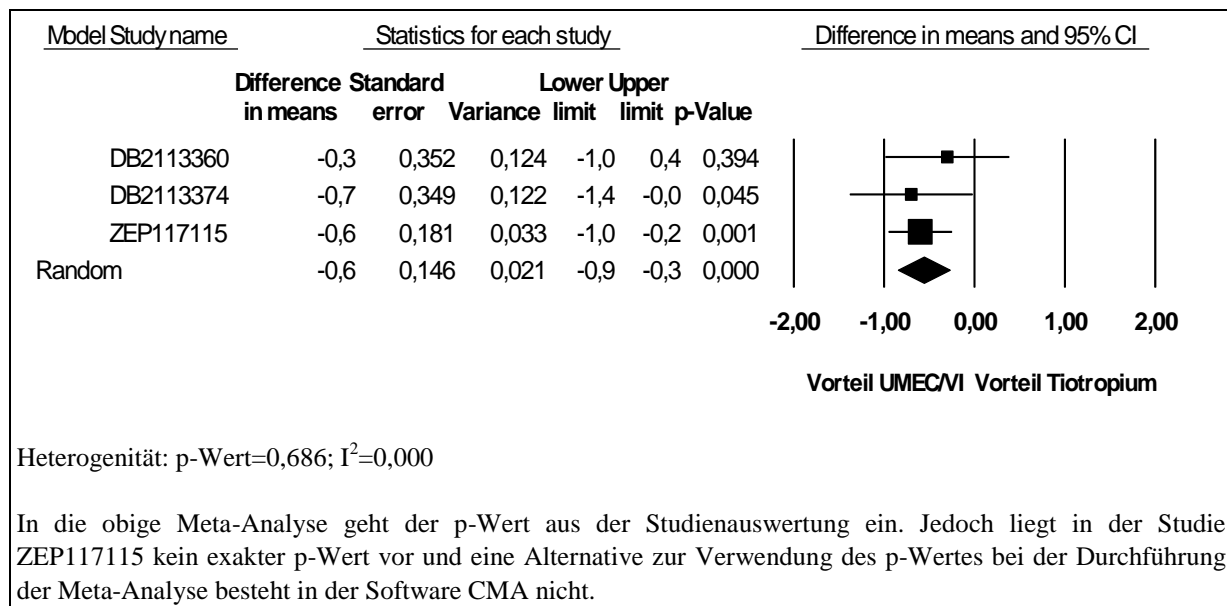


Abbildung 4-76: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

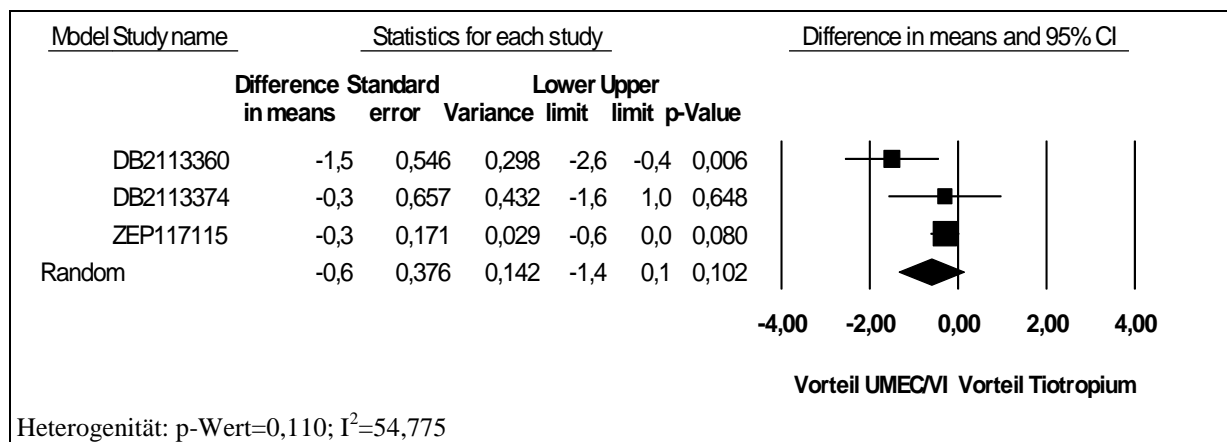


Abbildung 4-77: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs³¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Weiblich“ wird als mittelmäßig/substanziell eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für die Subgruppe „Männlich“ statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Die aus der Meta-Analyse

resultierende Mittelwertdifferenz beträgt -0,6 [95 % KI (-0,9; -0,3)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,6 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für die Subgruppe „Weiblich“ statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich männlicher Patienten.

4.3.1.3.2.3 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Region

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 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Region	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
	Deutschland	
	n [1]	33
	LS-Mittelwert (SE)	2,2 (0,44)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-1,0
	95% Konfidenzintervall	(-2,3; 0,2)
	p-Wert	0,110
Nicht Deutschland		
	n [1]	154
	LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,23)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,6
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 0,0)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Region		
	p-Wert	0,050	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,094	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n [1]	25	28
	LS-Mittelwert (SE)	3,5 (0,72)	2,9 (0,68)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 2,6)	
	p-Wert	0,529	
Nicht Deutschland			
	n [1]	149	156
	LS-Mittelwert (SE)	2,8 (0,24)	3,6 (0,23)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,8	
	95% Konfidenzintervall	(-1,4; -0,1)	
	p-Wert	0,023	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,289	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach Region	
Deutschland		
n [1]	55	57
LS-Mittelwert (SE)	1,6 (0,20)	2,1 (0,20)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,6	
95% Konfidenzintervall	(-1,1; 0,0)	
p-Wert	0,056	
Nicht Deutschland		
n [1]	360	344
LS-Mittelwert (SE)	1,8 (0,10)	2,3 (0,10)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,5	
95% Konfidenzintervall	(-0,7; -0,2)	
p-Wert	<0,001	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert [3]	0,747	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.74, 520.80; ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.181, Tab. 520.187; ⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.258, Tab. 520.264		

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und ZEP117115 eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen und in der Studie DB113374 eine höhere Anzahl. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In allen Studien besteht in der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen. Es zeigte sich in den Studien DB113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studien DB2113374 und ZEP117115 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten

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

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

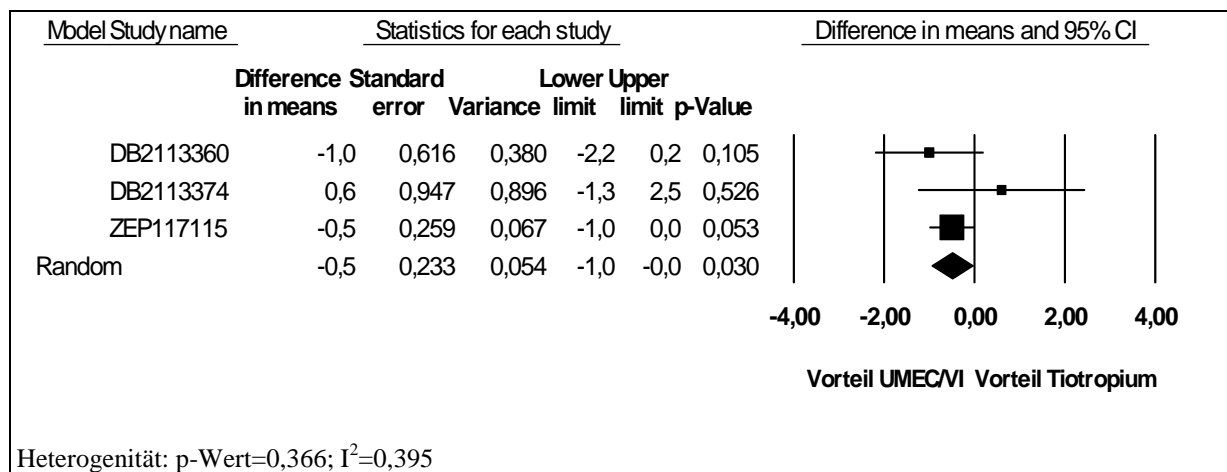


Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

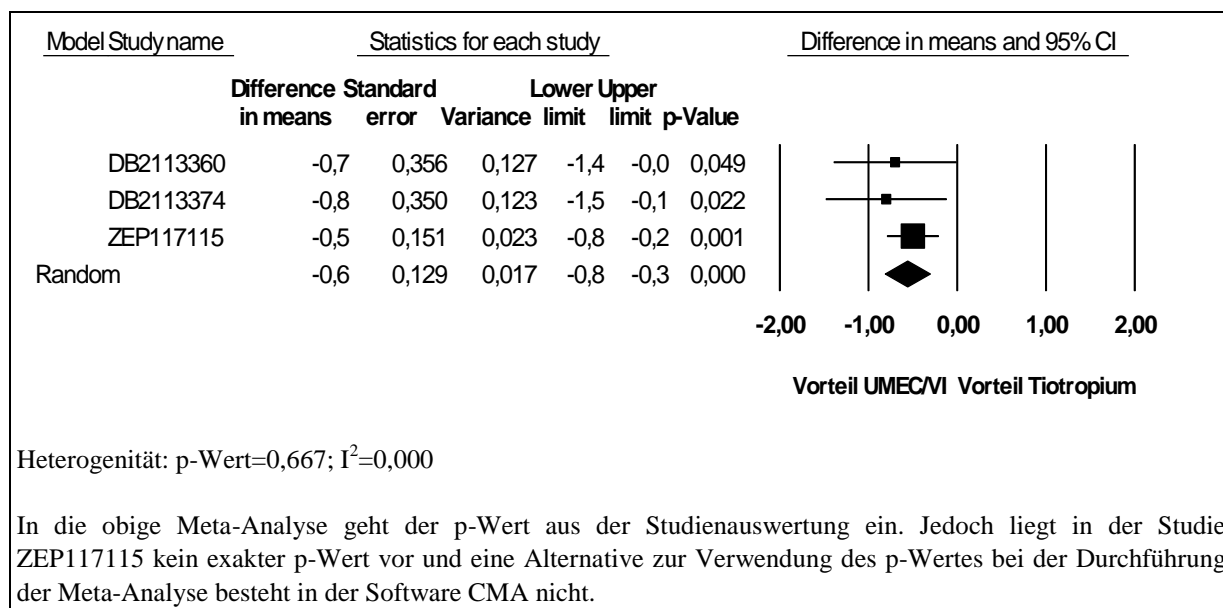


Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,5 [95 % KI (-1,0; -0,0)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,5 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für die Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,6 [95 % KI (-0,8; -0,3)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,6 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.2.4 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien

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 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe ≥III			
	n [1]	94	95
	LS-Mittelwert (SE)	3,0 (0,31)	3,8 (0,31)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,8	
	95% Konfidenzintervall	(-1,7; 0,0)	
	p-Wert	0,056	
GOLD Stufe ≤II			
	n [1]	93	84
	LS-Mittelwert (SE)	2,0 (0,27)	2,4 (0,28)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; 0,3)	
	p-Wert	0,285	
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
	p-Wert [3]	0,528	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III			
	n [1]	91	92
	LS-Mittelwert (SE)	3,2 (0,36)	4,3 (0,36)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-1,1
	95% Konfidenzintervall	(-2,1; -0,2)
	p-Wert	0,023
GOLD Stufe ≤II		
	n [1]	82
	LS-Mittelwert (SE)	2,4 (0,28)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 0,7)
	p-Wert	0,786
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)	
	p-Wert [3]	0,228
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III		
	n [1]	238
	LS-Mittelwert (SE)	2,2 (0,13)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,6
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 0,3)
	p-Wert	<0,001
GOLD Stufe ≤II		
	n [1]	177
	LS-Mittelwert (SE)	1,2 (0,11)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,3
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,0)
	p-Wert	0,068

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien				
	<p data-bbox="432 333 1070 365">Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)</p> <table border="1" data-bbox="424 376 1406 685"> <tr> <td data-bbox="432 387 552 418">p-Wert [3]</td> <td data-bbox="1091 387 1155 418">0,183</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 434 552 495">statistische Methodik</td> <td data-bbox="587 434 1390 685"> <p data-bbox="587 434 1390 524">ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p data-bbox="587 533 1369 593">[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p data-bbox="587 602 943 633">[2] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p data-bbox="587 642 1283 685">[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p> </td> </tr> </table>	p-Wert [3]	0,183	statistische Methodik	<p data-bbox="587 434 1390 524">ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p data-bbox="587 533 1369 593">[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p data-bbox="587 602 943 633">[2] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p data-bbox="587 642 1283 685">[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>
p-Wert [3]	0,183				
statistische Methodik	<p data-bbox="587 434 1390 524">ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p data-bbox="587 533 1369 593">[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p data-bbox="587 602 943 633">[2] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p data-bbox="587 642 1283 685">[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>				
<p data-bbox="193 696 517 728">SE = Standardfehler (Standard Error)</p> <p data-bbox="185 728 724 759">Quellen: (²⁹GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.77, Tab. 520.80,</p> <p data-bbox="185 759 667 790">(³⁰GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.184, Tab. 520.187;</p> <p data-bbox="185 790 660 822">(⁵⁶GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.261, Tab. 520.264</p>					

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen.

In der Gruppe der Patienten mit einer GOLD Stufe \geq III zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten mit einer GOLD Stufe \leq II zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studien DB2113360 und DB113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studie ZEP117115 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden die Subgruppenergebnisse zu Gold Kriterien (GOLD Stufe \geq III, GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360; DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

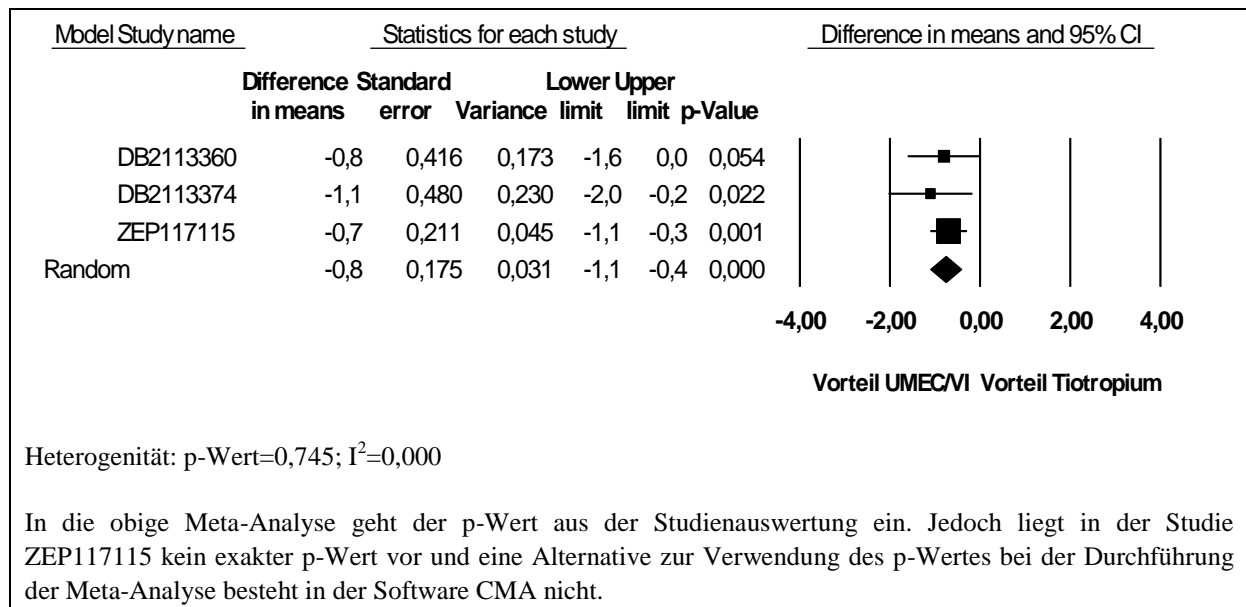


Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - GOLD Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

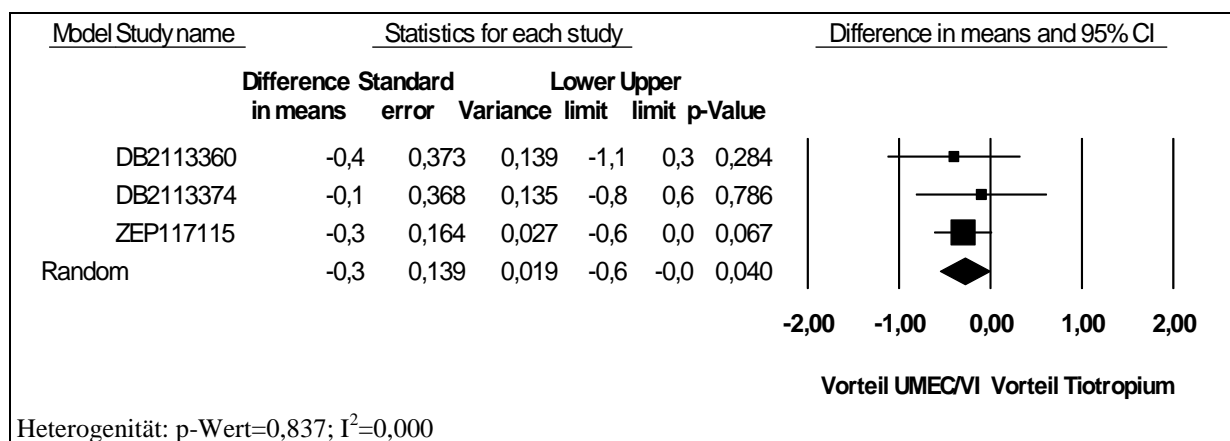


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - GOLD Stufe $<$ II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit einer GOLD Stufe \geq III beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,8 [95 % KI (-1,1; -0,4)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,8 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für die Gruppe der Patienten mit einer GOLD Stufe $<$ II beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,3 [95 % KI (-0,6; -0,0)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,3 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach ICS-Gebrauch

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 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach ICS-Gebrauch	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
ICS-Gebrauch		
n [1]	86	83
LS-Mittelwert (SE)	2,8 (0,28)	3,1 (0,28)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,3	
95% Konfidenzintervall	(-1,1; 0,4)	
p-Wert	0,401	
Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	101	96

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach ICS-Gebrauch	
	LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,30) 3,2 (0,30)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-1,0
	95% Konfidenzintervall	(-1,8; -0,1)
	p-Wert	0,022
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [3]	0,683
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
	n [1]	85 96
	LS-Mittelwert (SE)	2,8 (0,33) 4,0 (0,31)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-1,2
	95% Konfidenzintervall	(-2,1; -0,3)
	p-Wert	0,011
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	89 88
	LS-Mittelwert (SE)	2,9 (0,32) 3,0 (0,32)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 0,8)
	p-Wert	0,844
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [3]	0,145
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach ICS-Gebrauch	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
n [1]	224	206
LS-Mittelwert (SE)	1,9 (0,13)	2,5 (0,13)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,6	
95% Konfidenzintervall	(-0,9; -0,2)	
p-Wert	0,001	
Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	191	195
LS-Mittelwert (SE)	1,6 (0,11)	2,0 (0,11)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,4	
95% Konfidenzintervall	(-0,7; -0,1)	
p-Wert	0,022	
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
p-Wert [3]	0,489	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.75, Tab. 520.80, ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.182, Tab. 520.187; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.259, Tab. 520.264		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen.

In der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch, Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

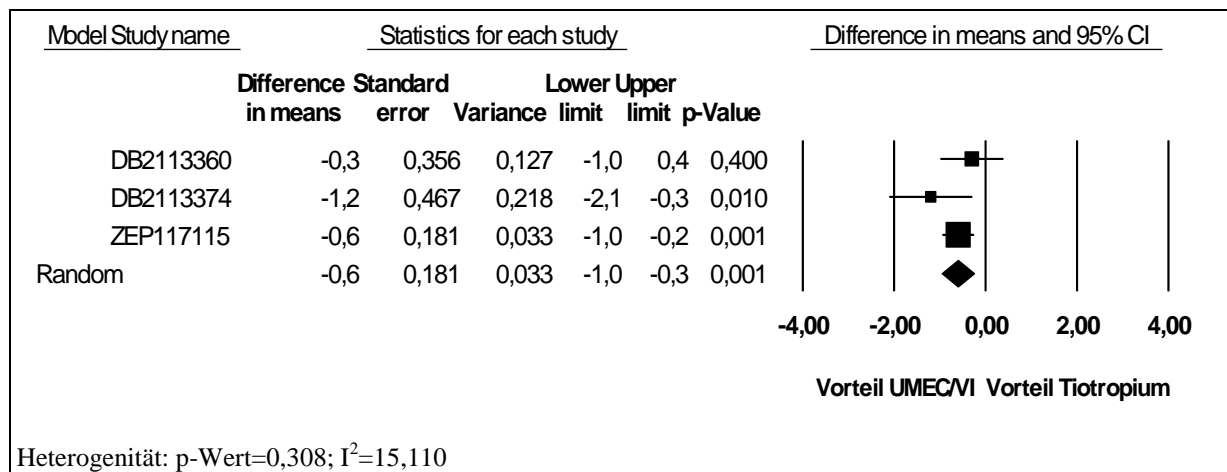


Abbildung 4-82: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

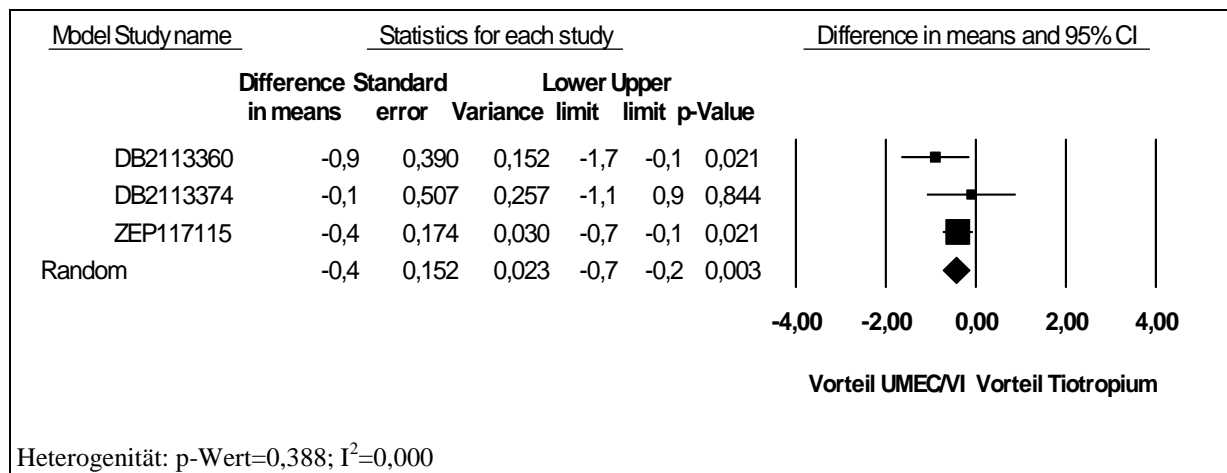


Abbildung 4-83: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,6 [95 % KI (-1,0; -0,3)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,8 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für die Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,4 [95 % KI (-0,7; -0,2)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,4 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.6 Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT ohne Studienzentrum 040688	
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch			
	n [1]	43	31
	LS-Mittelwert (SE)	1,9 (0,34)	2,2 (0,40)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24			
	Differenz [2]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 0,8)	
	p-Wert	0,607	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch			
	n [1]	50	53
	LS-Mittelwert (SE)	2,1 (0,40)	2,6 (0,39)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24			
	Differenz [2]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-1,6; 0,6)	
	p-Wert	0,360	
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch			
	n [1]	43	52
	LS-Mittelwert (SE)	3,6 (0,43)	3,7 (0,39)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; 1,1)
	p-Wert	0,916
	GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch	
	n [1]	51
	LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,45)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-1,5
	95% Konfidenzintervall	(-2,8; -0,2)
	p-Wert	0,020
	Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [3]	0,545
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
	GOLD Stufe \leqII und ICS-Gebrauch	
	n [1]	29
	LS-Mittelwert (SE)	3,5 (0,56)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-2	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 1,4)
	p-Wert	0,933
	GOLD Stufe \leqII und Kein ICS-Gebrauch	
	n [1]	53
	LS-Mittelwert (SE)	1,9 (0,28)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	0,3
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 1,1)
	p-Wert	0,393

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
GOLD Stufe \geqIII und ICS-Gebrauch		
n [1]	55	53
LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,42)	4,1 (0,43)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-1,7	
95% Konfidenzintervall	(-2,8; -0,5)	
p-Wert	0,006	
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	36	39
LS-Mittelwert (SE)	4,2 (0,61)	4,7 (0,59)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,5	
95% Konfidenzintervall	(-2,1; 1,2)	
p-Wert	0,590	
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
p-Wert [3]	0,016	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe \leqII und ICS-Gebrauch		
n [1]	72	69
LS-Mittelwert (SE)	1,1 (0,18)	1,7 (0,19)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,6	
95% Konfidenzintervall	(-1,1; -0,1)	
p-Wert	0,022	
GOLD Stufe \leqII und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	105	106
LS-Mittelwert (SE)	1,3 (0,13)	1,4 (0,13)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	Differenz [2]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,3)
	p-Wert	0,596
GOLD Stufe \geqIII und ICS-Gebrauch		
	n [1]	152
	LS-Mittelwert (SE)	2,4 (0,17)
		137
		2,9 (0,17)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,6
	95% Konfidenzintervall	(-1,1; -0,1)
	p-Wert	0,015
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	86
	LS-Mittelwert (SE)	2,0 (0,19)
		89
		2,7 (0,19)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-0,7
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; -0,2)
	p-Wert	0,012
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,325
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.358, Tab 520.359,		
³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.429, Tab 520.430,		
⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.479, Tab 520.480		

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ohne ICS-Gebrauch besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und ZEP117115

eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen und in der Studie DB2113374 eine höhere mittlere Anzahl. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen. Es zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere mittlere Anzahl an verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag im Zeitraum von 24 Wochen. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ergab für die Studie DB2113374 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

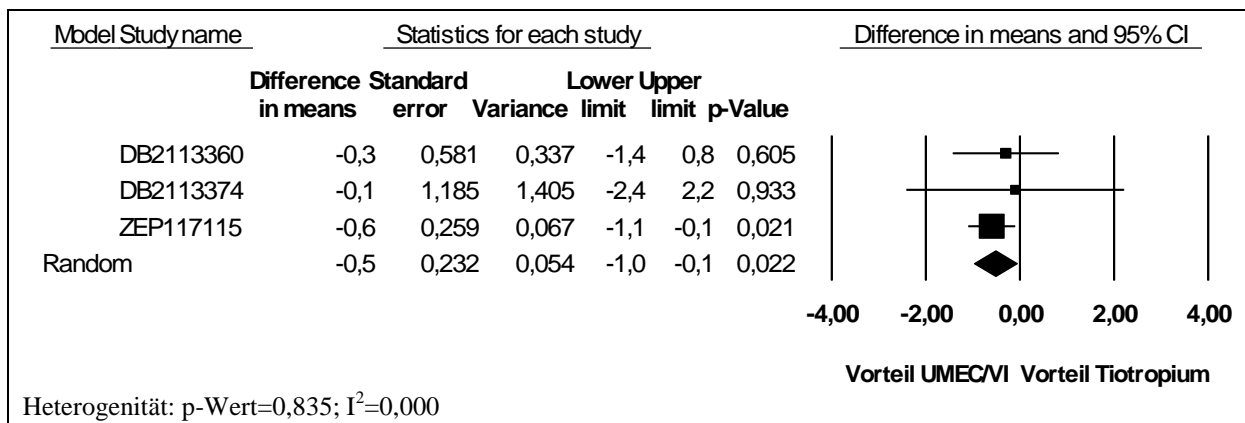


Abbildung 4-84: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

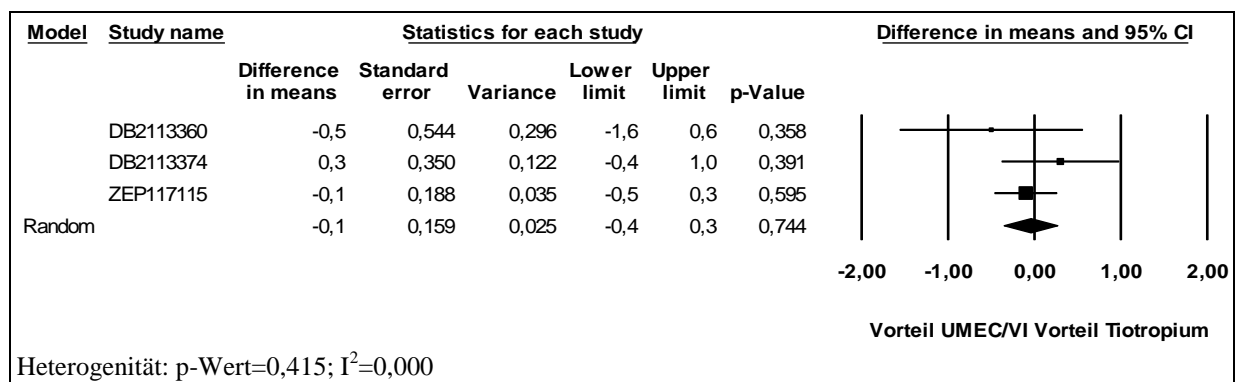


Abbildung 4-85: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

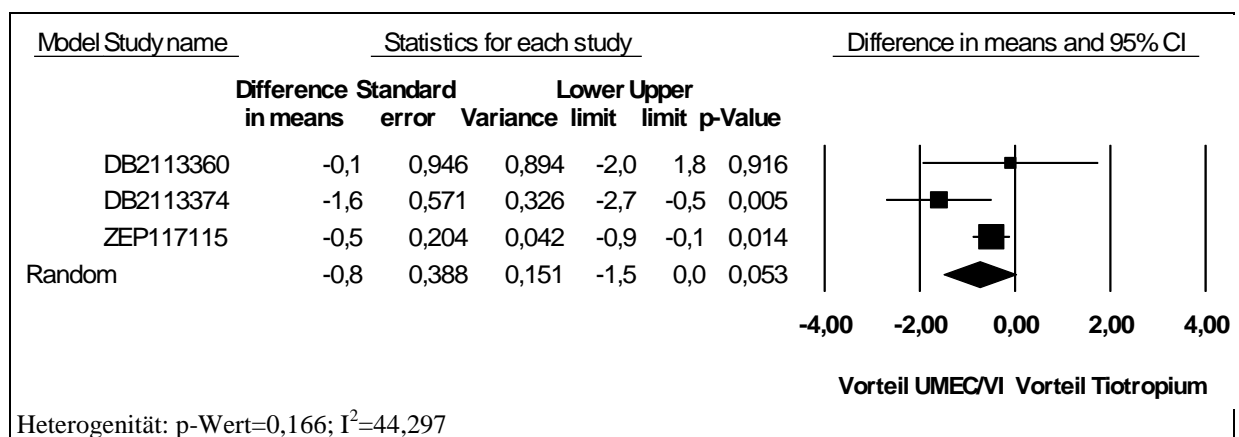


Abbildung 4-86: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

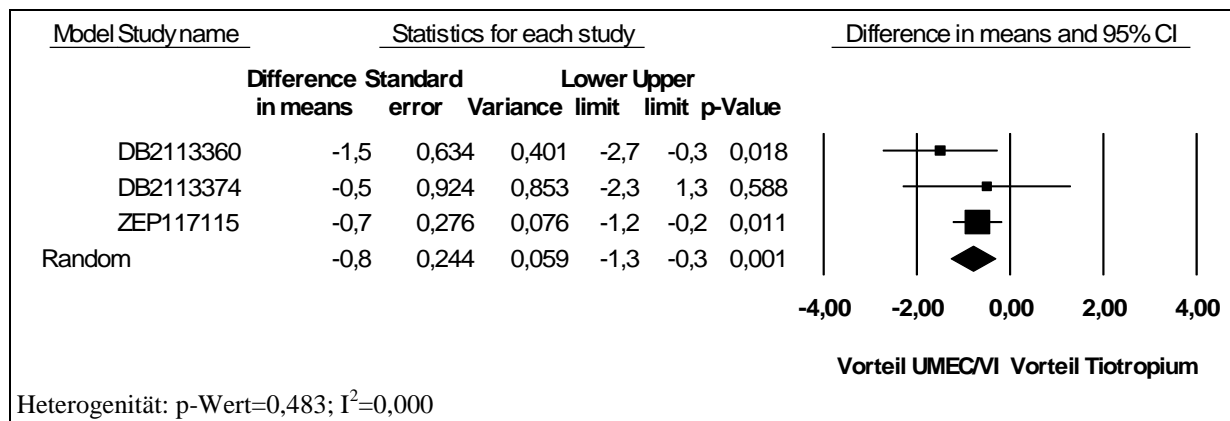


Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) – GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in allen vier Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppen „Stufe \leq II und ICS-Gebrauch“, „GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch“ und „Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch“, als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch“ wird als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für Subgruppen „Stufe \leq II und ICS-Gebrauch“ und „Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch“ statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) ist für die Subgruppen „Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch“ und „Stufe \geq III und ICS-Gebrauch“ statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) für diese Subgruppen.

Für die Gruppe der Patienten mit Gold Stufe \leq II und ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,5 [95 % KI (-1,0; -0,1)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,5 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium.

Für die Gruppe der Patienten mit Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz -0,8 [95 % KI (-1,3; -0,3)]. Dies bedeutet, dass durch die Behandlung mit UMEC/VI 65,5/25 im Schnitt 0,8 Inhalationen Notfallbehandlung pro Studientag eingespart werden – im Vergleich zu Tiotropium

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppen „Stufe \leq II und ICS-Gebrauch“ und „Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch“.

4.3.1.3.2.3 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation– nach Alter

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 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage (%) ohne Notfallmedikation – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
<65 Jahre			
	n [1]	108	101
	LS-Mittelwert (SE)	40,3 (3,33)	32,0 (3,45)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	8,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,1; 17,7)	
	p-Wert	0,084	
\geq65 Jahre			
	n [1]	79	78
	LS-Mittelwert (SE)	44,3 (3,77)	41,4 (3,78)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	2,9	
	95% Konfidenzintervall	(-7,7; 13,5)	
	p-Wert	0,589	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. \geq65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,879	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	89	85
LS-Mittelwert (SE)	40,3 (3,76)	36,8 (3,86)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	3,5	
95% Konfidenzintervall	(-7,1; 14,1)	
p-Wert	0,512	
≥65 Jahre		
n [1]	85	99
LS-Mittelwert (SE)	39,5 (3,76)	33,4 (3,48)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	6,1	
95% Konfidenzintervall	(-4,0; 16,2)	
p-Wert	0,236	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert	0,564	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	255	231
LS-Mittelwert (SE)	46,1 (2,05)	39,3 (2,16)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Alter	
	Differenz [2]	6,8
	95% Konfidenzintervall	(0,9; 12,7)
	p-Wert	0,024
≥65 Jahre		
	n [1]	160 170
	LS-Mittelwert (SE)	48,6 (2,48) 40,2 (2,40)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	8,4
	95% Konfidenzintervall	(1,6; 15,2)
	p-Wert	0,015
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,766
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.82, Tab. 520.91;		
³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.189, Tab. 520.198;		
⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Table 520.266, Tab. 520.275;		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium.

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

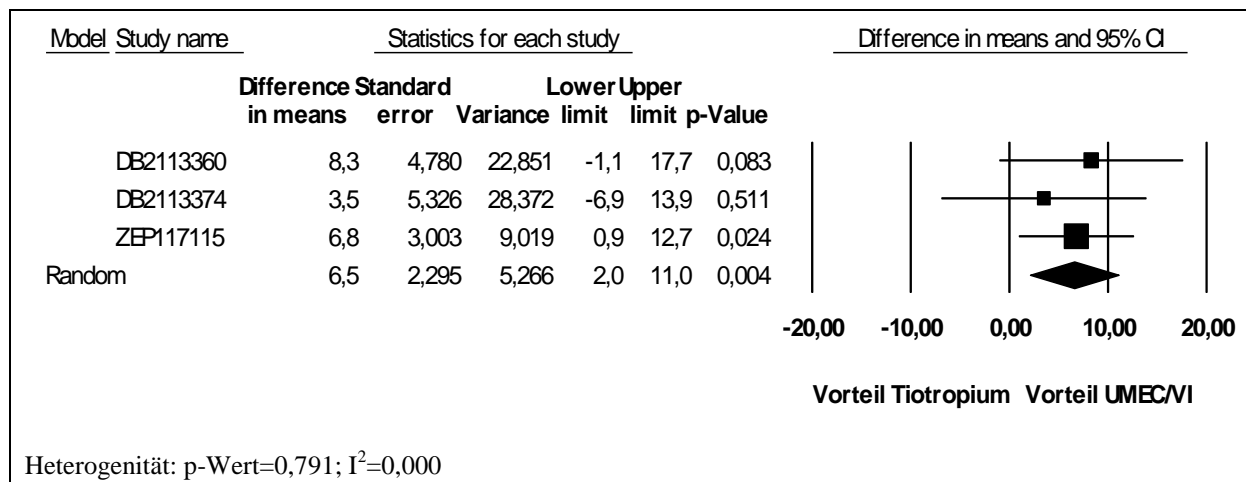


Abbildung 4-88: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

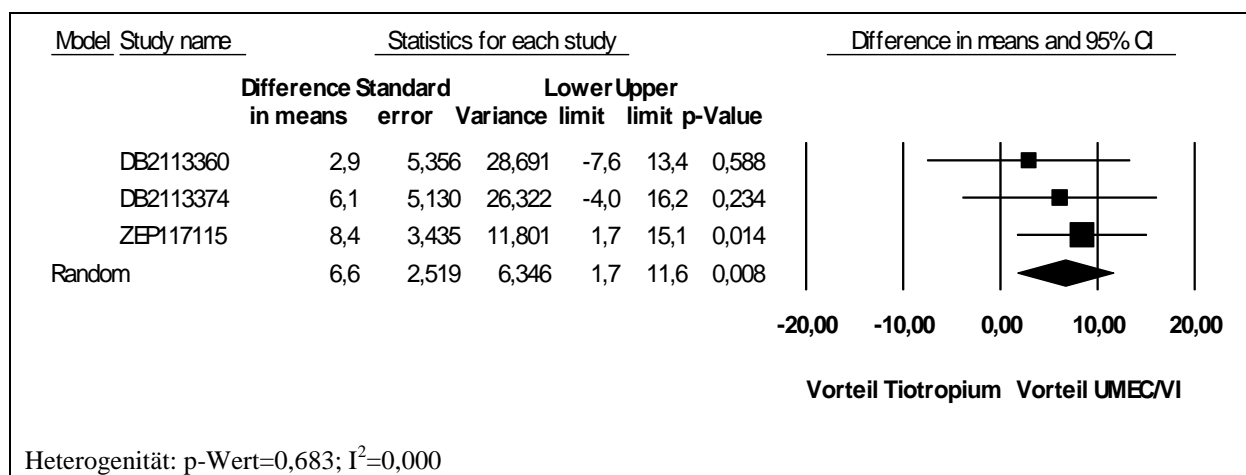


Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studientage ohne Notfallmedikation ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der unter 65-jährigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 6,5 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (2,0; 11,0)].

Für die Gruppe der Patienten ab 65 Jahren beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 6,6 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (1,7; 11,6)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.3.2 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation – nach Geschlecht

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 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Männlich		
	n [1]	131
	LS-Mittelwert (SE)	42,4 (3,01)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	3,5
	95% Konfidenzintervall	(-5,0; 12,1)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht	
	p-Wert	0,418
Weiblich		
	n [1]	56 59
	LS-Mittelwert (SE)	40,9 (4,40) 29,9 (4,27)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	11,0
	95% Konfidenzintervall	(-1,1; 23,1)
	p-Wert	0,073
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
	p-Wert [3]	0,227
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
	n [1]	110 130
	LS-Mittelwert (SE)	39,5 (3,27) 33,8 (3,01)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	5,7
	95% Konfidenzintervall	(-3,0; 14,4)
	p-Wert	0,199
Weiblich		
	n [1]	64 54
	LS-Mittelwert (SE)	40,9 (4,60) 37,3 (5,00)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	3,6
	95% Konfidenzintervall	(-9,8; 17,1)
	p-Wert	0,595
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
	p-Wert [3]	0,691

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach Geschlecht	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	285	270
LS-Mittelwert (SE)	47,4 (1,90)	38,7 (1,95)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	8,7	
95% Konfidenzintervall	(3,4; 14,1)	
p-Wert	0,001	
Weiblich		
n [1]	130	131
LS-Mittelwert (SE)	46,6 (2,83)	41,2 (2,82)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	5,4	
95% Konfidenzintervall	(-2,5; 13,2)	
p-Wert	0,181	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,498	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.83, Tab. 520.91, ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.190, Tab. 520.198; ⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013)Tab. 520. 267, Tab. 520.275		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium.

In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

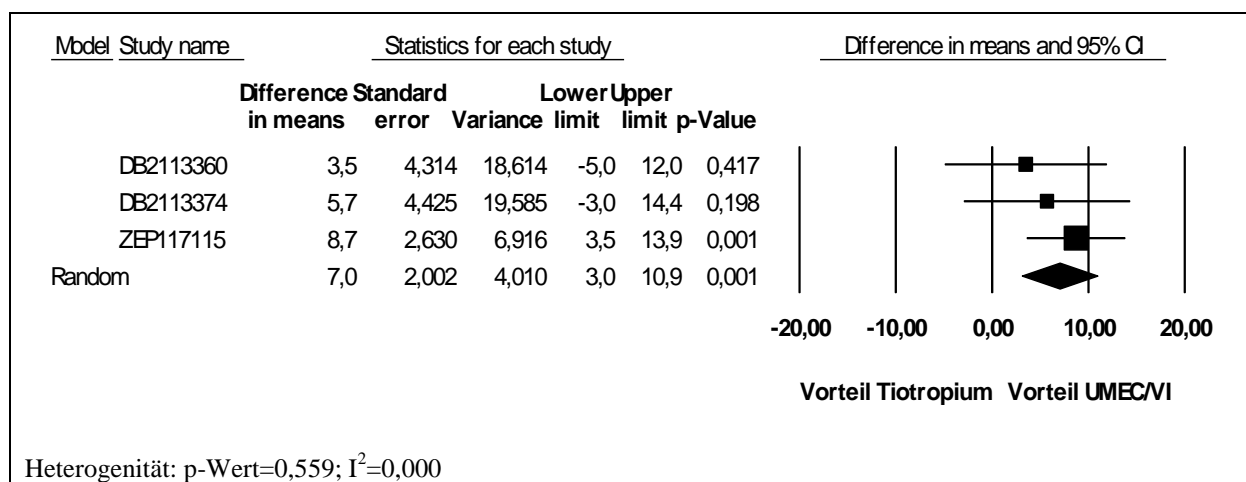


Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

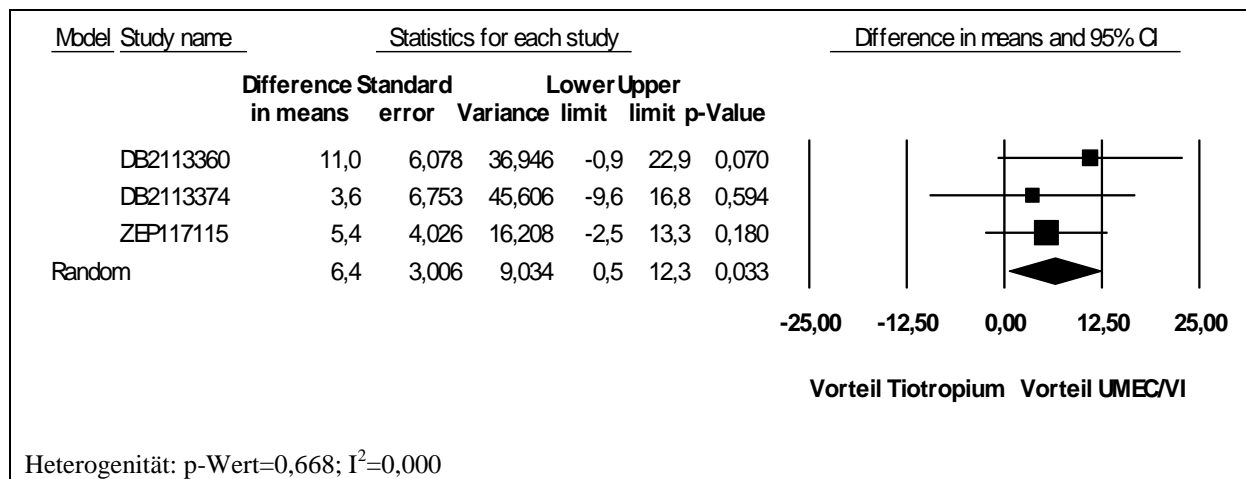


Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studientage ohne Notfallmedikation ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der männlichen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 7,0 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (3,0; 10,9)].

Für die Gruppe der weiblichen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 6,4 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (0,5; 12,3)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.3.3 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation - nach Region

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 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)- nach Region		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Deutschland			
	n [1]	33	29
	LS-Mittelwert (SE)	57,0 (6,05)	29,6 (6,47)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	27,4	
	95% Konfidenzintervall	(9,8; 44,9)	
	p-Wert	0,003	
Nicht Deutschland			
	n [1]	154	150
	LS-Mittelwert (SE)	39,0 (2,70)	37,2 (2,73)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	1,7	
	95% Konfidenzintervall	(-5,8; 9,3)	
	p-Wert	0,649	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,008	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkte im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n [1]	25	28
	LS-Mittelwert (SE)	43,9 (7,74)	40,0 (7,32)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	3,9	
	95% Konfidenzintervall	(-17,3; 25,1)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)- nach Region	
	p-Wert	0,717
Nicht Deutschland		
	n [1]	149 156
	LS-Mittelwert (SE)	39,8 (2,79) 33,8 (2,73)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	6,0
	95% Konfidenzintervall	(-1,6; 13,7)
	p-Wert	0,122
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,405
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkte im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454 451
	Population	ITT ITT
Deutschland		
	n [1]	55 57
	LS-Mittelwert (SE)	49,2 (4,01) 37,7 (3,94)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	11,5
	95% Konfidenzintervall	(0,3; 22,6)
	p-Wert	0,044
Nicht Deutschland		
	n [1]	360 344
	LS-Mittelwert (SE)	46,8 (1,71) 39,9 (1,75)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	6,9
	95% Konfidenzintervall	(2,1; 11,8)
	p-Wert	0,005
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,584
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%)- nach Region
	<p>Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p>[2] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p>[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>
<p>SE = Standardfehler (Standard Error)</p> <p>Quellen: ⁽²⁹⁾GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.85, Tab. 520.91; ⁽³⁰⁾GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.192, Tab. 520.198; ⁽³⁶⁾GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.269, Tab. 520.275</p>	

In allen drei Studien besteht für beide Subgruppen eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium.

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für die Studie DB2113374 und ZEP117115 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

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

Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

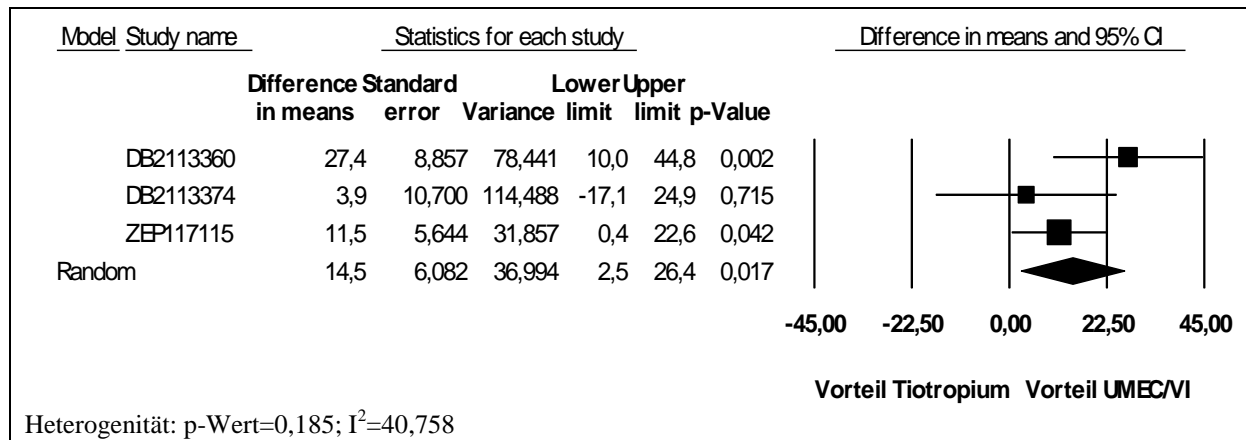


Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%) – Mittelwertdifferenz

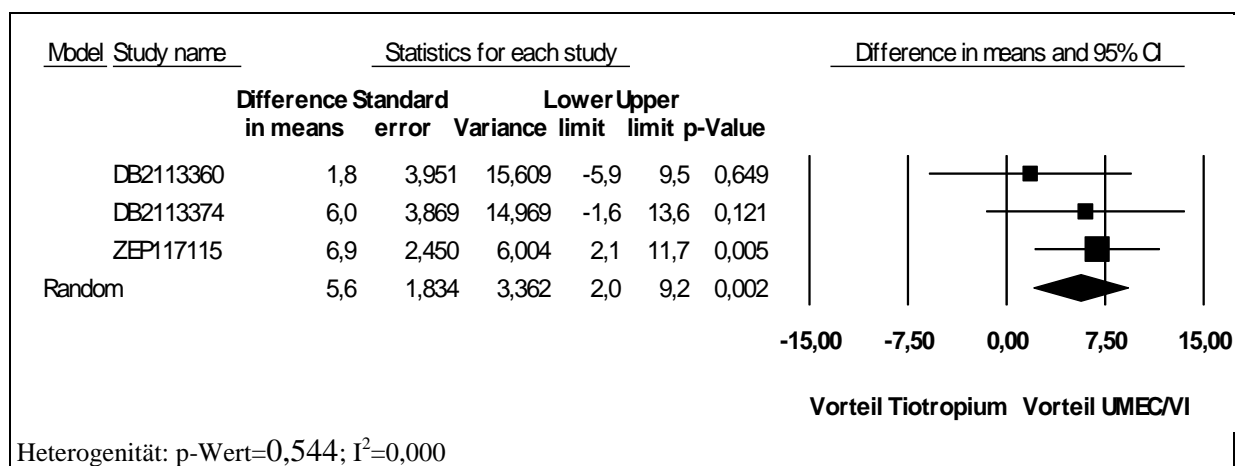


Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%)– Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ wird als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studientage ohne Notfallmedikation ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 14,5 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (2,5; 26,4)].

Für die Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 5,6 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (2,0; 9,2)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.3.4 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation – nach GOLD Kriterien

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe \geqIII			
	n [1]	94	95
	LS-Mittelwert (SE)	38,3 (3,47)	25,4 (3,47)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	12,9	
	95% Konfidenzintervall	(3,2; 22,6)	
	p-Wert	0,009	
GOLD Stufe \leqII			
	n [1]	93	84
	LS-Mittelwert (SE)	46,1 (3,53)	48,5 (3,71)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	-2,4	
	95% Konfidenzintervall	(-12,5; 7,7)	
	p-Wert	0,642	
	Interaktionstest (GOLD Stufe \leqII vs. GOLD Stufe \geqIII)		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien	
	p-Wert [3]	0,083
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region . [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III		
n [1]	91	92
LS-Mittelwert (SE)	36,9 (3,65)	25,7 (3,63)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	11,2	
95% Konfidenzintervall	(1,1; 21,3)	
p-Wert	0,030	
GOLD Stufe ≤II		
n [1]	82	91
LS-Mittelwert (SE)	44,2 (3,76)	44,6 (3,58)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	-0,4	
95% Konfidenzintervall	(-10,6; 9,8)	
p-Wert	0,939	
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
p-Wert [3]	0,017	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region . [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien	
GOLD Stufe \geqIII		
n [1]	238	226
LS-Mittelwert (SE)	40,3 (1,96)	29,2 (2,01)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	11,1	
95% Konfidenzintervall	(5,6; 16,6)	
p-Wert	<0,001	
GOLD Stufe \leqII		
n [1]	177	175
LS-Mittelwert (SE)	56,0 (2,49)	53,1 (2,50)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	2,9	
95% Konfidenzintervall	(-4,0; 9,9)	
p-Wert	0,409	
Interaktionstest (GOLD Stufe \leqII vs. GOLD Stufe \geqIII)		
p-Wert [3]	0,092	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.88, Tab. 520.91;		
(³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.195, Tab. 520.198;		
(⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.272, Tab. 520.275		

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium. Es zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II besteht eine niedrigere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB2113360 und DB2113374 und eine höhere Anzahl in der Studie ZEP117115. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Studientagen ohne Notfallbehandlung für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für die Studien DB2113374 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten.

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

Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterium (GOLD Stufe \geq III; GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

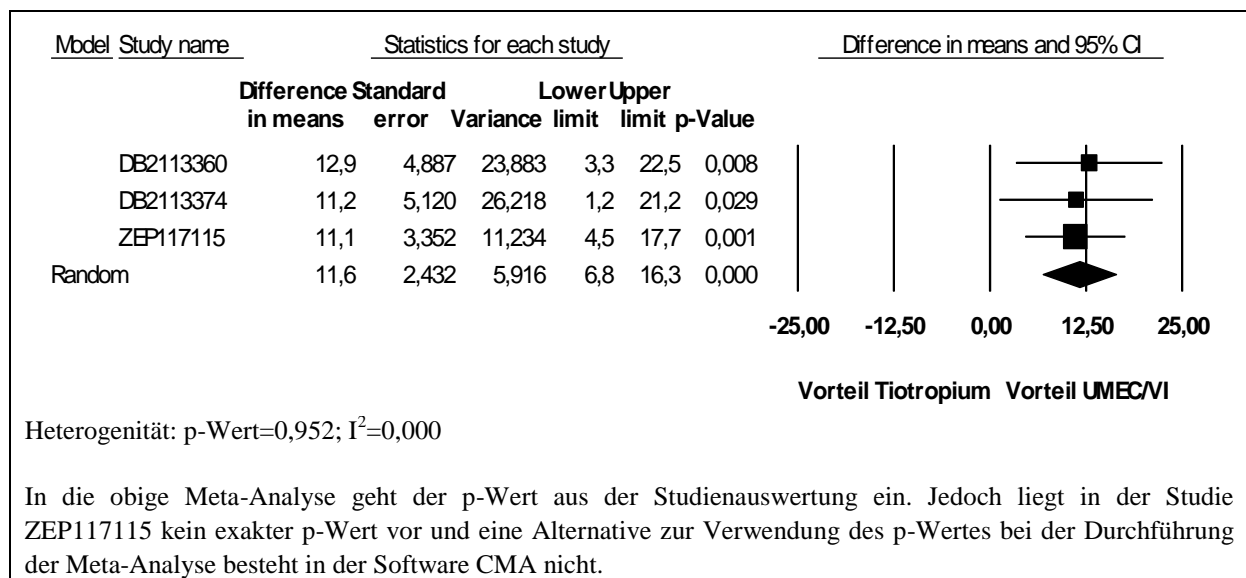


Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation - GOLD Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%) – Mittelwertdifferenz

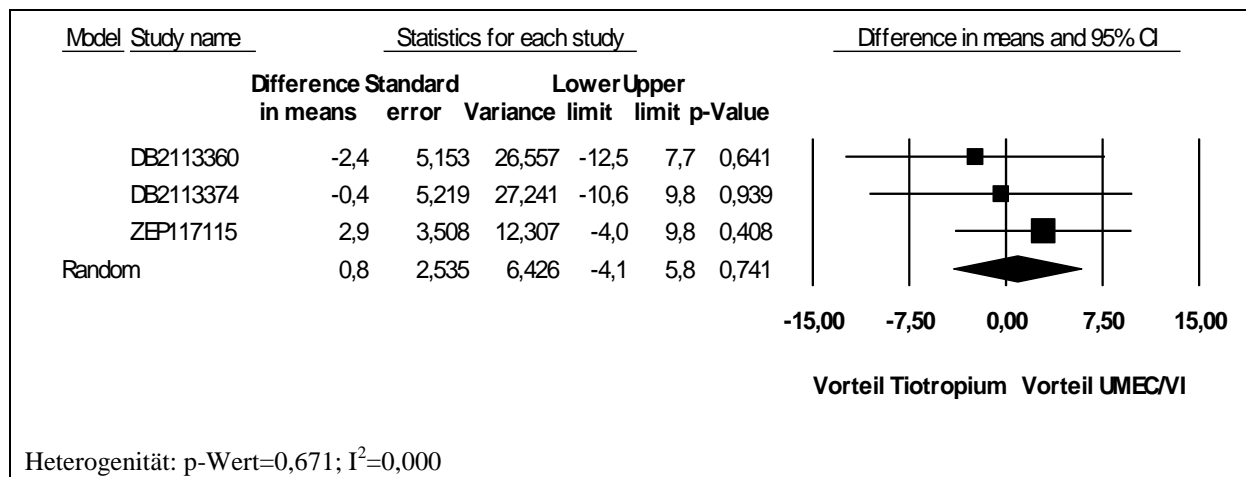


Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation - GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium (%) – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

In der Gruppe der Patienten mit einer GOLD Stufe \geq III zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt für die Subgruppe GOLD Stufe \geq III 11,6 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (6,8; 16,3)].

In der Gruppe der Patienten mit einer GOLD Stufe \leq II zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Studientage ohne Notfallmedikation für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich Patienten mit GOLD Stufe \geq III.

4.3.1.3.2.3.5 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation – nach ICS-Gebrauch

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 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach ICS-Gebrauch		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
ICS-Gebrauch			
	n [1]	86	83
	LS-Mittelwert (SE)	34,4 (3,31)	30,5 (3,38)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	4,0	
	95% Konfidenzintervall	(-5,3; 13,2)	
	p-Wert	0,404	
Kein ICS-Gebrauch			
	n [1]	101	96
	LS-Mittelwert (SE)	48,5 (3,58)	40,9 (3,66)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	7,6	
	95% Konfidenzintervall	(-2,5; 17,7)	
	p-Wert	0,139	
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,932	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch			
	n [1]	85	96
	LS-Mittelwert (SE)	36,0 (3,62)	30,0 (3,41)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium <u>Woche 1-24</u>		
	Differenz [2]	6,0	
	95% Konfidenzintervall	(-3,8; 15,8)	
	p-Wert	0,228	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach ICS-Gebrauch	
Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	89	88
LS-Mittelwert (SE)	44,5 (3,80)	40,1 (3,83)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	4,4	
95% Konfidenzintervall	(-6,2; 15,1)	
p-Wert	0,415	
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
p-Wert [3]	0,212	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
n [1]	224	206
LS-Mittelwert (SE)	43,5 (2,06)	35,1 (2,15)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	8,4	
95% Konfidenzintervall	(2,6; 14,3)	
p-Wert	0,005	
Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	191	195
LS-Mittelwert (SE)	50,8 (2,39)	44,8 (2,36)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	6,0	
95% Konfidenzintervall	(-0,6; 12,6)	
p-Wert	0,077	
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
p-Wert [3]	0,758	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariaten: Medikation, Raucherstatus zum Zeitpunkt des Screenings, Baseline (Prozent der Tage ohne Notfallbehandlung während der Woche vor Studientag 1) und geografische	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach ICS-Gebrauch
	Region [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.86, Tab. 520.91; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.193, Tab. 520.198; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.270, Tab. 520.275	

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt Studientage ohne Notfallmedikation wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

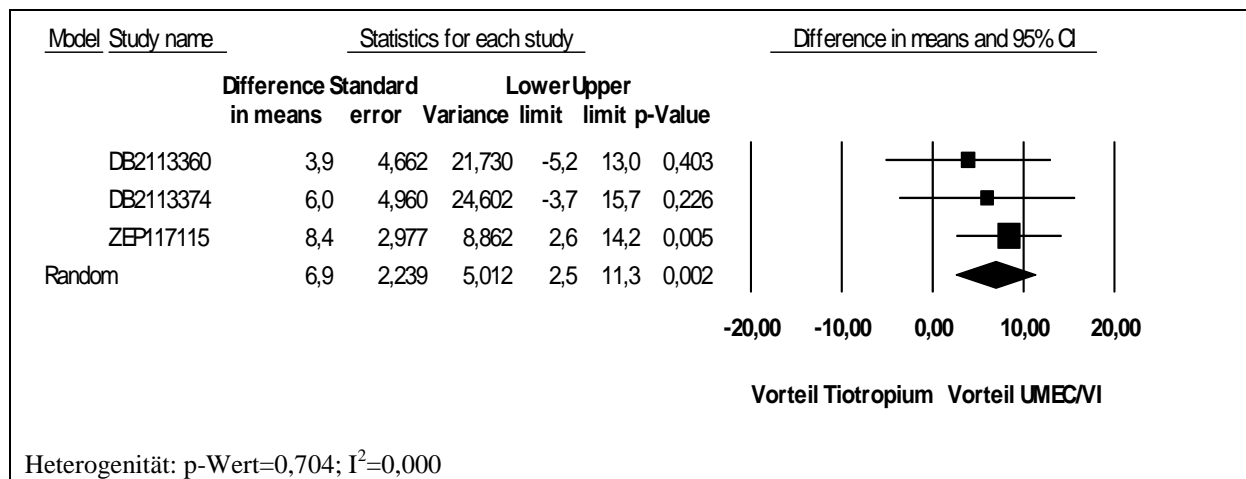


Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

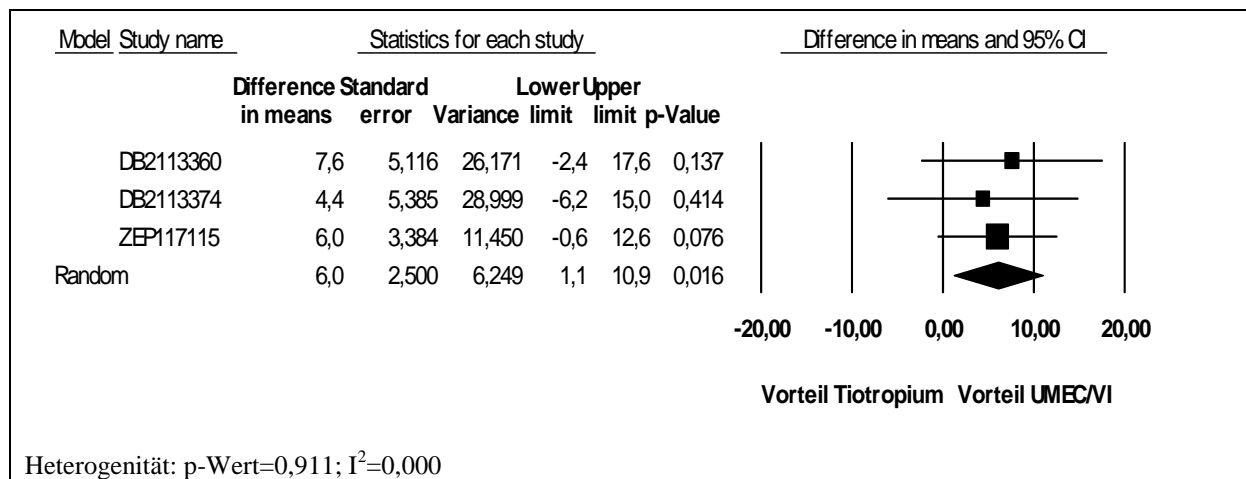


Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studientage ohne Notfallmedikation ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 6,9 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (2,5; 11,3)].

Für die Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 6,0 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (1,1; 10,9)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse

4.3.1.3.2.3.6 Endpunkt: Studientage ohne Notfallmedikation – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

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 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch		
DB2 113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch			
	n [1]	43	31
	LS-Mittelwert (SE)	42,2 (4,28)	48,4 (5,04)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24			
	Differenz [2]	-6,2	
	95% Konfidenzintervall	(-19,3; 6,9)	
	p-Wert	0,350	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch			
	n [1]	50	53
	LS-Mittelwert (SE)	49,0 (5,24)	49,3 (5,09)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24			
	Differenz [2]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-14,7; 14,1)	
	p-Wert	0,967	
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch			
	n [1]	43	52
	LS-Mittelwert (SE)	26,3 (4,74)	20,4 (4,35)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	6,0
	95% Konfidenzintervall	(-6,8; 18,7)
	p-Wert	0,357
	GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch	
	n [1]	51
	LS-Mittelwert (SE)	48,4 (4,98)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	17,2
	95% Konfidenzintervall	(2,8; 31,7)
	p-Wert	0,019
	Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [3]	0,406
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
	GOLD Stufe \leqII und ICS-Gebrauch	
	n [1]	29
	LS-Mittelwert (SE)	29,0 (5,96)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-5,9
	95% Konfidenzintervall	(-21,2; 9,5)
	p-Wert	0,450
	GOLD Stufe \leqII und Kein ICS-Gebrauch	
	n [1]	53
	LS-Mittelwert (SE)	51,7 (4,71)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24	
	Differenz [2]	-1,2
	95% Konfidenzintervall	(-14,7; 12,3)
	p-Wert	0,862

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
GOLD Stufe \geqIII und ICS-Gebrauch		
n [1]	55	53
LS-Mittelwert (SE)	38,7 (4,54)	27,0 (4,63)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	11,7	
95% Konfidenzintervall	(-1,1; 24,5)	
p-Wert	0,073	
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	36	39
LS-Mittelwert (SE)	34,5 (5,94)	23,9 (5,71)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	10,6	
95% Konfidenzintervall	(-5,7; 27,0)	
p-Wert	0,200	
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
p-Wert [3]	0,005	
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe \leqII und ICS-Gebrauch		
n [1]	72	69
LS-Mittelwert (SE)	54,8 (3,76)	52,8 (3,84)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
Differenz [2]	1,9	
95% Konfidenzintervall	(-8,8; 12,7)	
p-Wert	0,720	
GOLD Stufe \leqII und kein CS-Gebrauch		
n [1]	105	106
LS-Mittelwert (SE)	56,6 (3,21)	53,5 (3,20)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studientage ohne Notfallmedikation (%) – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	Differenz [2]	3,1
	95% Konfidenzintervall	(-5,9; 12,1)
	p-Wert	0,500
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch		
	n [1]	152
	LS-Mittelwert (SE)	37,9 (2,35)
		137
		26,4 (2,48)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	11,5
	95% Konfidenzintervall	(4,8; 18,3)
	p-Wert	<0,001
GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	86
	LS-Mittelwert (SE)	43,9 (3,43)
		89
		34,2 (3,37)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
	Differenz [2]	9,7
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 19,2)
	p-Wert	0,046
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,389
statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges ANCOVA Modell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.360, Tab 520.361,		
³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.431, Tab 520.432;		
⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.481, Tab 520.482		

In den Patientengruppen mit „GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch“ und „GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch“ besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine niedrigere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung in den Studien DB2113360 und DB2113374 und eine höhere Anzahl in der Studie ZEP117115. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Studientage ohne Notfallmedikation für diese Subgruppen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In allen drei Studien besteht in der Patientengruppe mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In allen drei Studien besteht in der Patientengruppe mit GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine höhere Anzahl von Studientagen ohne Notfallbehandlung. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung ergab für die Studie DB2113374 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt Studientagen ohne Notfallbehandlung wurden die Subgruppenergebnisse zu nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

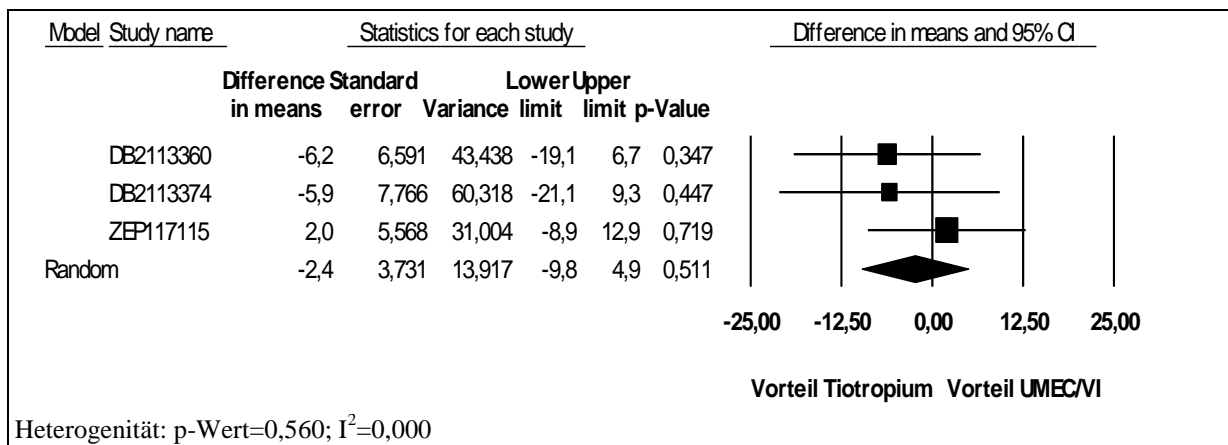


Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

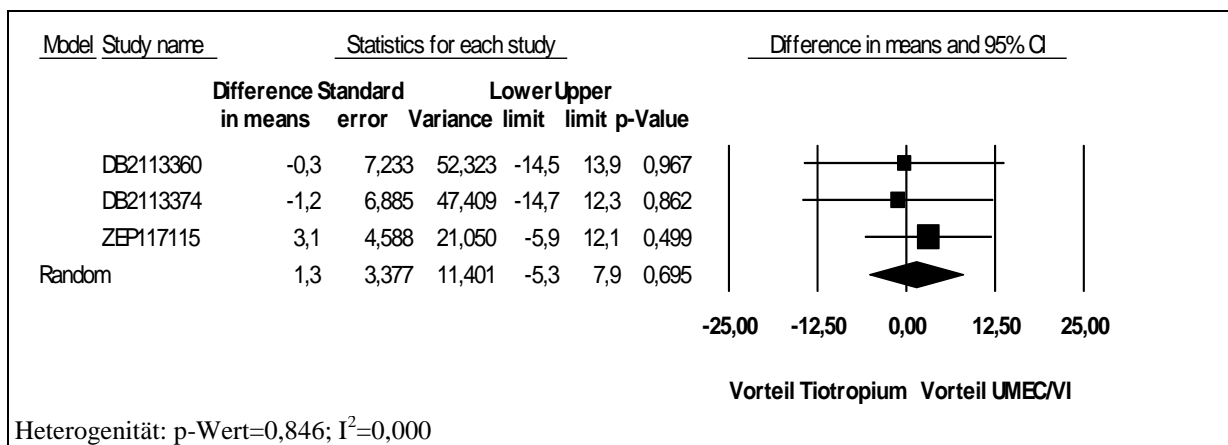


Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

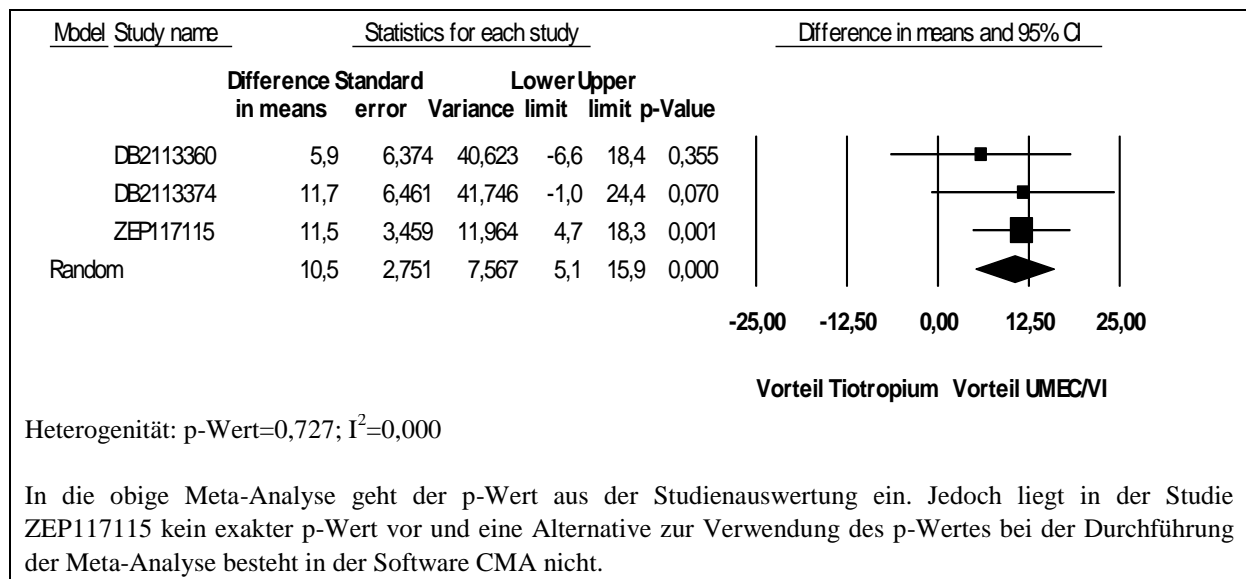


Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch /VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

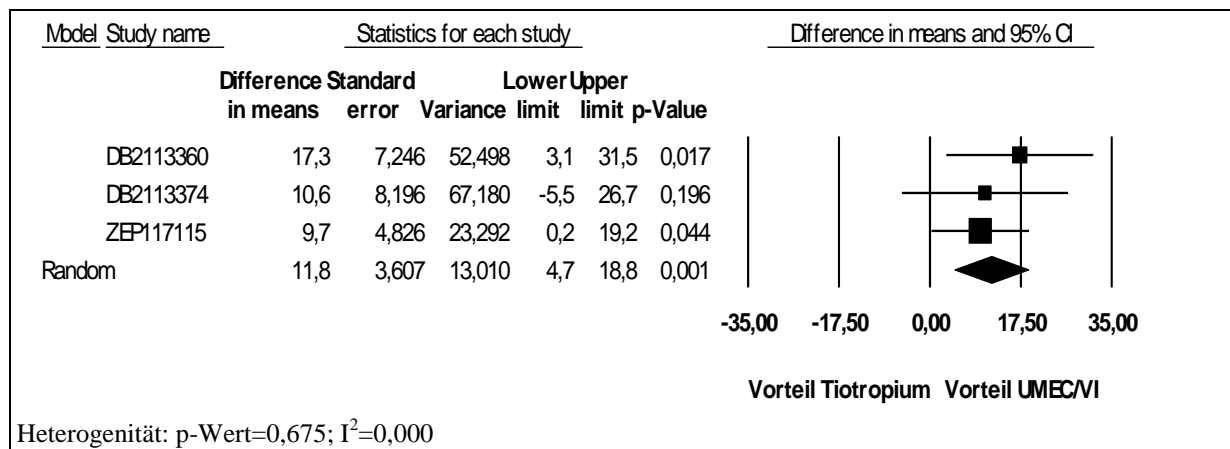


Abbildung 4-101: Meta-Analyse für Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in allen vier Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für alle vier Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studientage ohne Notfallmedikation ist für Subgruppen „Stufe \leq II und ICS-Gebrauch“ und „GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch“ statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich Studientage ohne Notfallmedikation für diese Subgruppen.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Studientage ohne Notfallmedikation ist für Subgruppen „GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch“ und „GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch“ statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 10,5 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (5,1; 15,9)].

Für die Gruppe der Patienten mit Gold Stufe \leq III und ohne ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 11,8 Prozent an Studientagen ohne Notfallmedikation [95 % KI (4,7; 18,8)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch und GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch.

4.3.1.3.2.4 Endpunkt:FEV₁ (Talspiegel) – RCT

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden Subgruppenanalysen nach ICS-Gebrauch und Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol dargestellt. Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung wurden somit adäquat abgedeckt.

4.3.1.3.2.4.1 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) – nach Alter

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Alter	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
<65 Jahre		
	n [1]	119
	LS-Mittelwert (SE)	1,632 (0,0258)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,057

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Alter	
	95% Konfidenzintervall	(-0,015; 0,130)
	p-Wert	0,121
≥65 Jahre		
	n [1]	88
	LS-Mittelwert (SE)	1,376 (0,0247)
		91
		1,251 (0,0249)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,125
	95% Konfidenzintervall	(0,056; 0,194)
	p-Wert	<0,001
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [3]	0,440
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
	n [1]	99
	LS-Mittelwert (SE)	1,455 (0,0277)
		95
		1,370 (0,0285)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,085
	95% Konfidenzintervall	(0,007; 0,164)
	p-Wert	0,032
≥65 Jahre		
	n [1]	113
	LS-Mittelwert (SE)	1,264 (0,0228)
		118
		1,226 (0,0211)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,037
	95% Konfidenzintervall	(-0,024; 0,099)
	p-Wert	0,230
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Alter	
	p-Wert [3]	0,040
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	277	264
LS-Mittelwert (SE)	1,543 (0,0153)	1,413 (0,0159)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
Differenz [2]	0,131	
95% Konfidenzintervall	(0,087; 0,174)	
p-Wert	<0,001	
≥65 Jahre		
n [1]	176	185
LS-Mittelwert (SE)	1,326 (0,0167)	1,243 (0,0163)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
Differenz [2]	0,083	
95% Konfidenzintervall	(0,037; 0,129)	
p-Wert	<0,001	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert	0,165	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.1, Tab. 520.10; ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.108, 520.117;		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Alter
(³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.215, 520.224	

In allen drei Studien besteht in beiden Altersgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer FEV₁ (Talspiegel).

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie DB2113374 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie ZEP117115 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

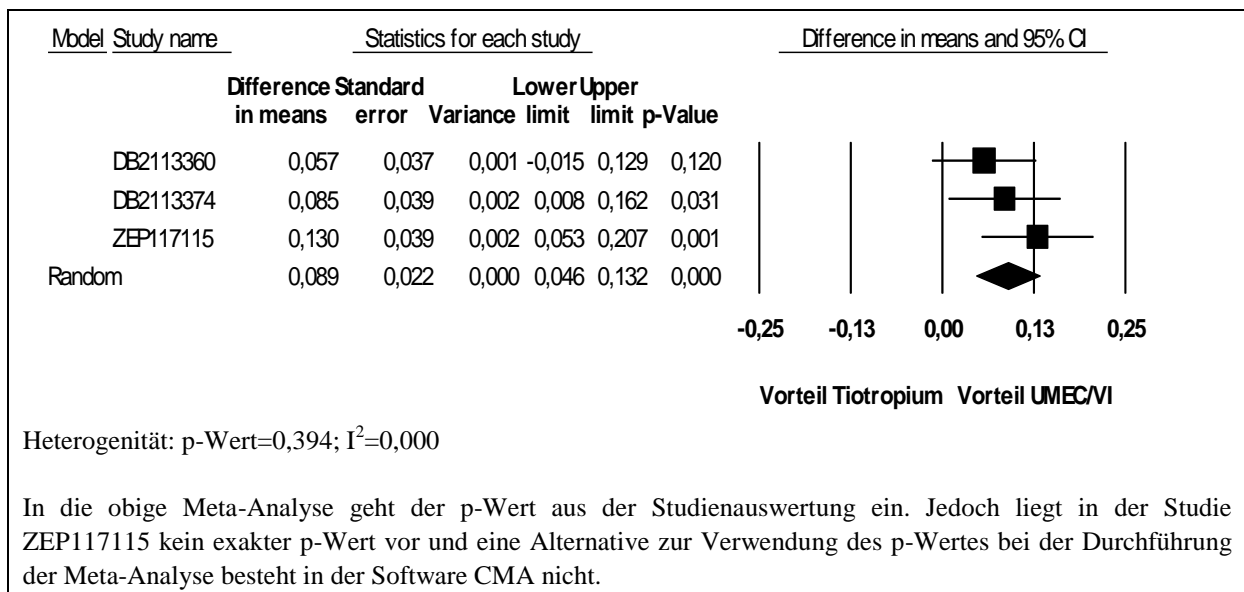


Abbildung 4-102: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

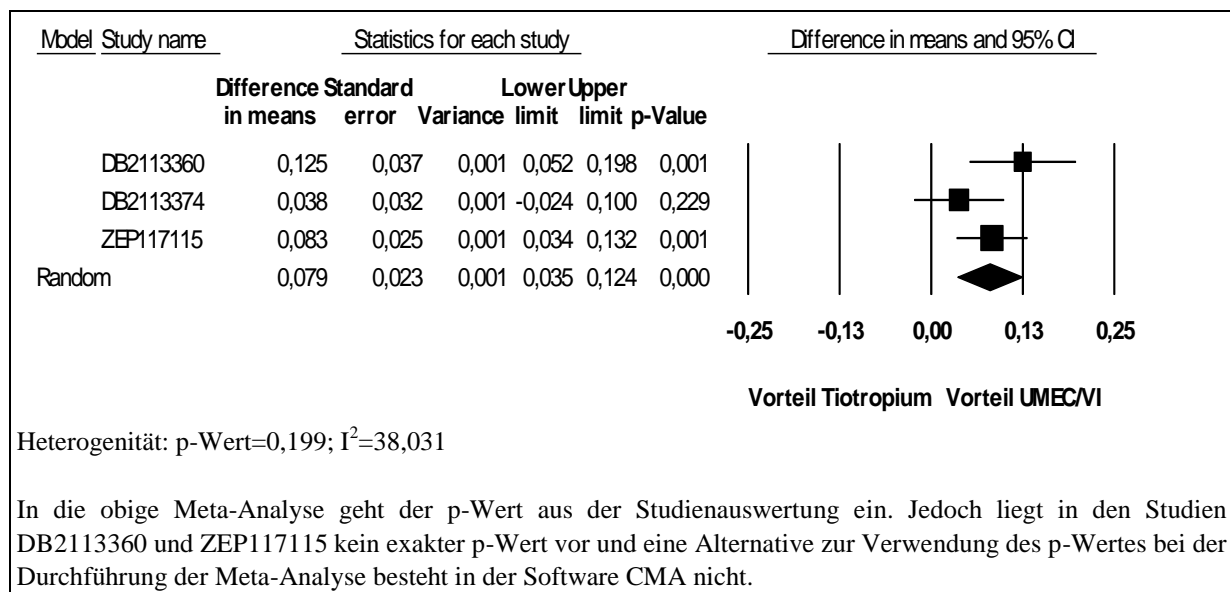


Abbildung 4-103: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „<65 Jahre“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „≥65 Jahre“ wird als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der unter 65-jährigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,089 L [95 % KI (0,046; 0,132)].

Für die Gruppe der Patienten ab 65 Jahren beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,079 L [95 % KI (0,035; 0,124)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.4.2 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) – nach Geschlecht

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 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
	Männlich	
	n [1]	146
	LS-Mittelwert (SE)	1,608 (0,0221)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,091
	95% Konfidenzintervall	(0,028; 0,153)
	p-Wert	0,005
Weiblich		
	n [1]	61
	LS-Mittelwert (SE)	1,329 (0,0325)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,087
	95% Konfidenzintervall	(-0,003; 0,177)
	p-Wert	0,057
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Geschlecht		
	p-Wert [3]	0,541	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Männlich			
	n [1]	135	151
	LS-Mittelwert (SE)	1,445 (0,0243)	1,375 (0,0226)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,070	
	95% Konfidenzintervall	(0,005; 0,135)	
	p-Wert	0,036	
Weiblich			
	n [1]	77	62
	LS-Mittelwert (SE)	1,171 (0,0240)	1,125 (0,0257)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,045	
	95% Konfidenzintervall	(-0,024; 0,115)	
	p-Wert	0,200	
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
	p-Wert [3]	0,736	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Geschlecht		
	Population	ITT	ITT
Männlich			
	n [1]	310	303
	LS-Mittelwert (SE)	1,567 (0,0144)	1,465 (0,0148)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,102	
	95% Konfidenzintervall	(0,062; 0,143)	
	p-Wert	<0,001	
Weiblich			
	n [1]	143	146
	LS-Mittelwert (SE)	1,221 (0,0171)	1,093 (0,0170)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,128	
	95% Konfidenzintervall	(0,081; 0,176)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,700	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
SE = Standardfehler (Standard Error)			
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.2, Tab. 520.10;			
⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.109, Tab. 520.117;			
⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.216, Tab. 520.224;			

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer FEV₁ (Talspiegel).

In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

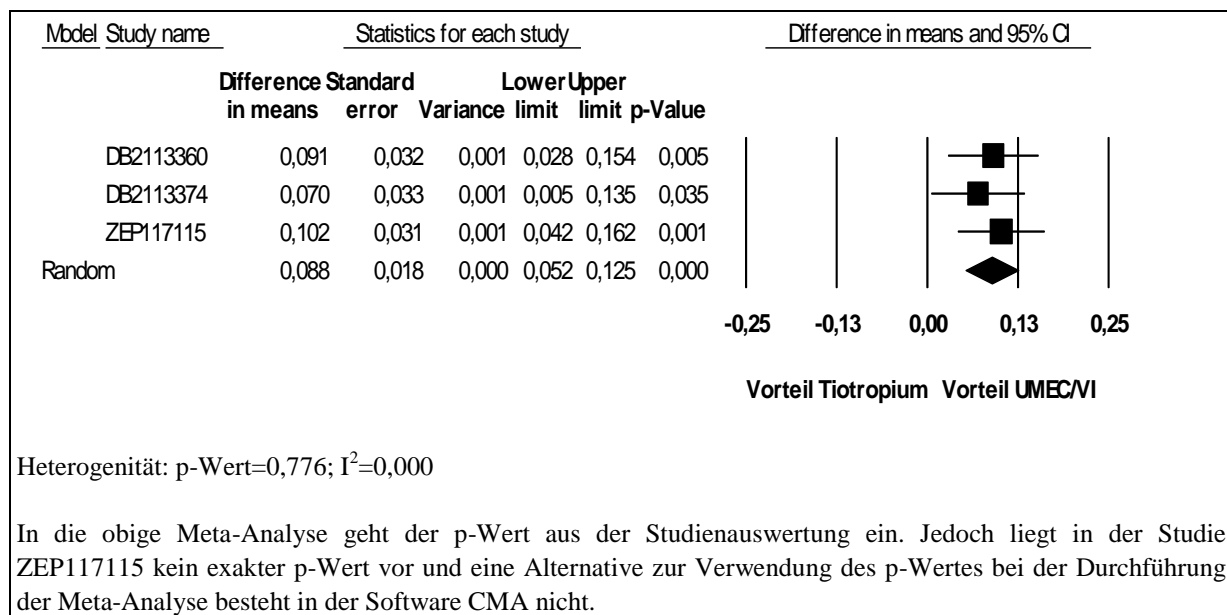


Abbildung 4-104: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

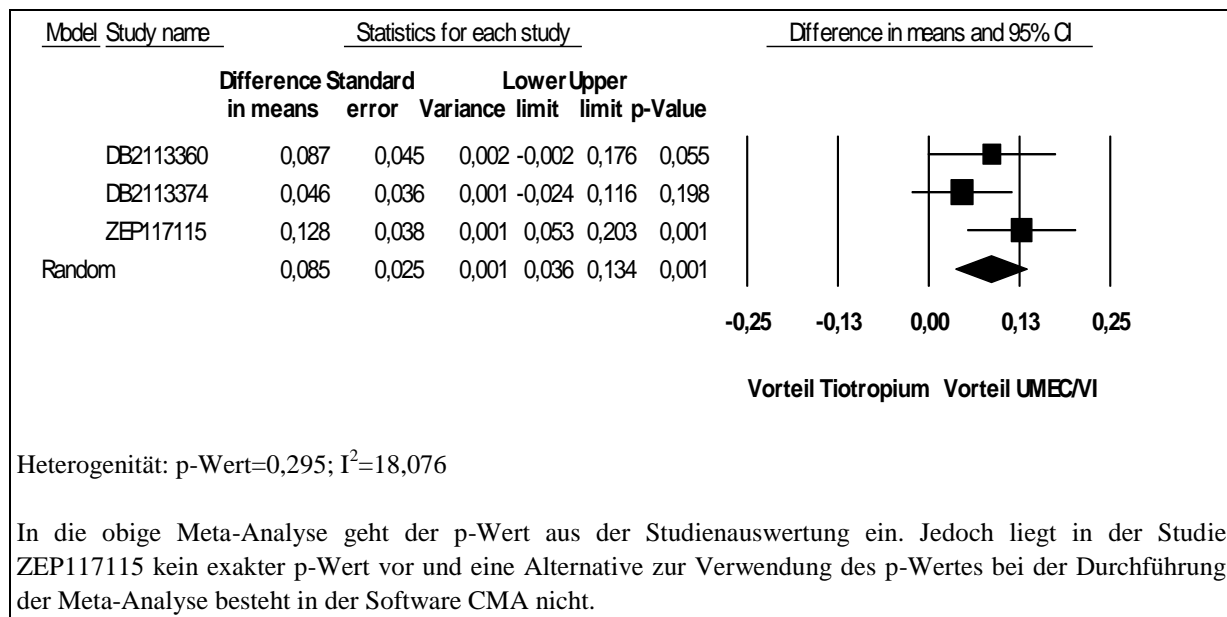


Abbildung 4-105: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der männlichen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,088 L [95 % KI (0,052; 0,125)].

Für die Gruppe der weiblichen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,085 L [95 % KI (0,036; 0,134)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.4.3 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) – nach Region

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Region		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Deutschland			
	n [1]	35	35
	LS-Mittelwert (SE)	1,580 (0,0373)	1,460 (0,0383)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	<u>Differenz [2]</u>	0,120	
	95% Konfidenzintervall	(0,014; 0,226)	
	p-Wert	0,026	
Nicht Deutschland			
	n [1]	172	166
	LS-Mittelwert (SE)	1,510 (0,0206)	1,426 (0,0209)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,084	
	95% Konfidenzintervall	(0,026; 0,142)	
	p-Wert	0,004	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)			
	p-Wert [3]	0,468	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n [1]	25	31
	LS-Mittelwert (SE)	1,467 (0,0529)	1,431 (0,0470)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,036	
	95% Konfidenzintervall	(-0,104; 0,176)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Region	
	p-Wert	0,612
Nicht Deutschland		
	n [1]	187 182
	LS-Mittelwert (SE)	1,339 (0,0192) 1,273 (0,0190)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,066
	95% Konfidenzintervall	(0,013; 0,119)
	p-Wert	0,015
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,124
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454 451
	Population	ITT ITT
Deutschland		
	n [1]	61 64
	LS-Mittelwert (SE)	1,619 (0,0291) 1,562 (0,0285)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,056
	95% Konfidenzintervall	(-0,024; 0,137)
	p-Wert	0,169
Nicht Deutschland		
	n [1]	392 385
	LS-Mittelwert (SE)	1,431 (0,0123) 1,309 (0,0125)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,122
	95% Konfidenzintervall	(0,087; 0,156)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,399

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Region
statistische Methodik	<p>MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[2] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p>[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>
SE = Standardfehler (Standard Error)	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.4, Tab. 520.10;	
(³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.111, Tab. 520.117;	
(⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.218, Tab. 520.224	

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer FEV₁ (Talspiegel).

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten zeigte sich in der Studie DB2113360 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115

jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

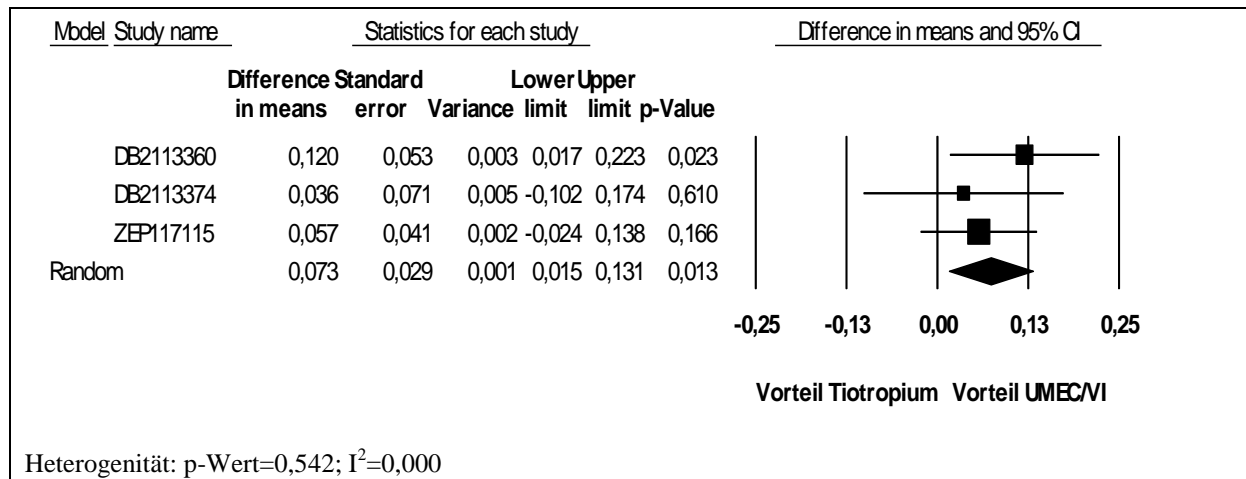
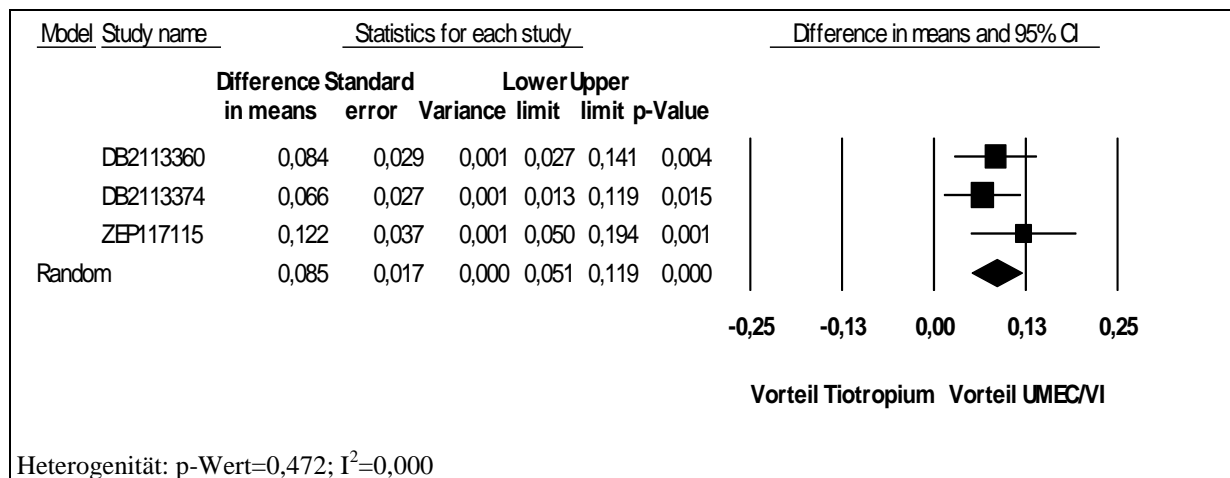


Abbildung 4-106: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz



In die obige Meta-Analyse geht der p-Wert aus der Studiauswertung ein. Jedoch liegt in der Studie ZEP117115 kein exakter p-Wert vor und eine Alternative zur Verwendung des p-Wertes bei der Durchführung der Meta-Analyse besteht in der Software CMA nicht.

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,073 L [95 % KI (0,015; 0,131)].

Für die Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,085 L [95 % KI (0,051; 0,119)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.4.4 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) – nach Raucherstatus

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 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – nach Raucherstatus

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Raucherstatus	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
	Ehemaliger Raucher	
	n [1]	112
	LS-Mittelwert (SE)	1,420 (0,0249)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,055
	95% Konfidenzintervall	(-0,015; 0,125)
	p-Wert	0,121
Raucher		
	n [1]	95
	LS-Mittelwert (SE)	1,626 (0,0269)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	Differenz [2]	0,132
	95% Konfidenzintervall	(0,056; 0,208)
	p-Wert	<0,001

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Raucherstatus	
	Interaktionstest (Ehemaliger Raucher vs. Raucher)	
	p-Wert [3]	0,484
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Ehemaliger Raucher		
n [1]	125	113
LS-Mittelwert (SE)	1,301 (0,0229)	1,274 (0,0231)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
Differenz [2]	0,027	
95% Konfidenzintervall	(-0,037; 0,091)	
p-Wert	0,414	
Raucher		
n [1]	87	100
LS-Mittelwert (SE)	1,423 (0,0286)	1,323 (0,0268)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
Differenz [2]	0,100	
95% Konfidenzintervall	(0,023; 0,178)	
p-Wert	0,011	
Interaktionstest (Ehemaliger Raucher vs. Raucher)		
p-Wert [3]	0,075	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Raucherstatus		
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
Ehemaliger Raucher			
	n [1]	184	207
	LS-Mittelwert (SE)	1,373 (0,0179)	1,317 (0,0170)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,055	
	95% Konfidenzintervall	(0,007; 0,104)	
	p-Wert	0,026	
Raucher			
	n [1]	269	242
	LS-Mittelwert (SE)	1,521 (0,0145)	1,361 (0,0154)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,159	
	95% Konfidenzintervall	(0,118; 0,201)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest (Ehemaliger Raucher vs. Raucher)			
	p-Wert [3]	0,001	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
SE = Standardfehler (Standard Error)			
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.8.;			
(³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.115;			
(⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.222;			
(³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.09;			
(³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.09;			
(³² GlaxoSmithKline 2013) Table 10.21			

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer FEV₁ (Talspiegel).

In der Gruppe der ehemaligen Raucher zeigte sich in der ZEP117115 ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25

In der Gruppe der Raucher zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studien DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Raucherstatus der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Raucherstatus der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie ZEP117115 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Raucherstatus der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden die Subgruppenergebnisse zu Raucherstatus (Ehemaliger Raucher; Raucher) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

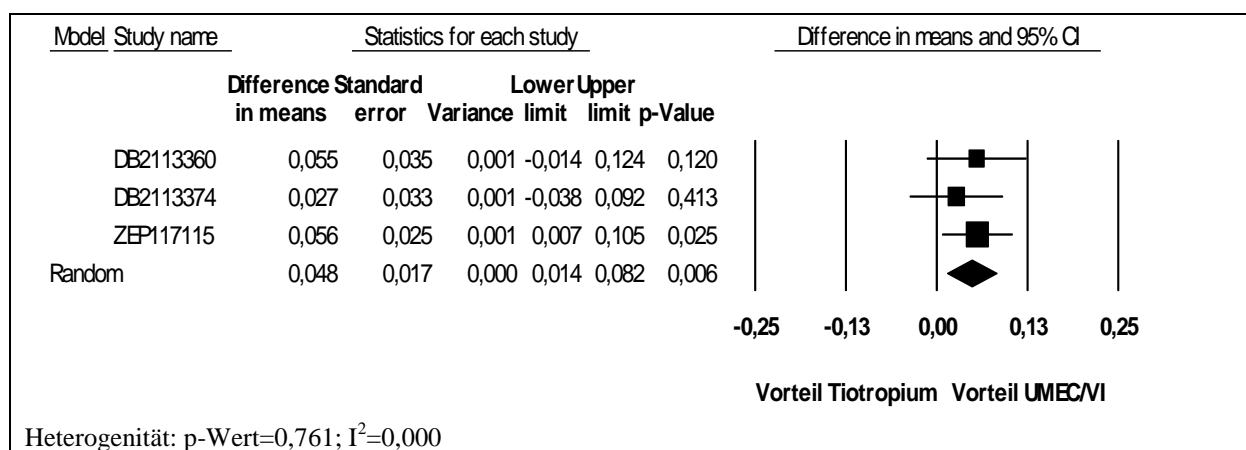


Abbildung 4-108: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Ehemaliger Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

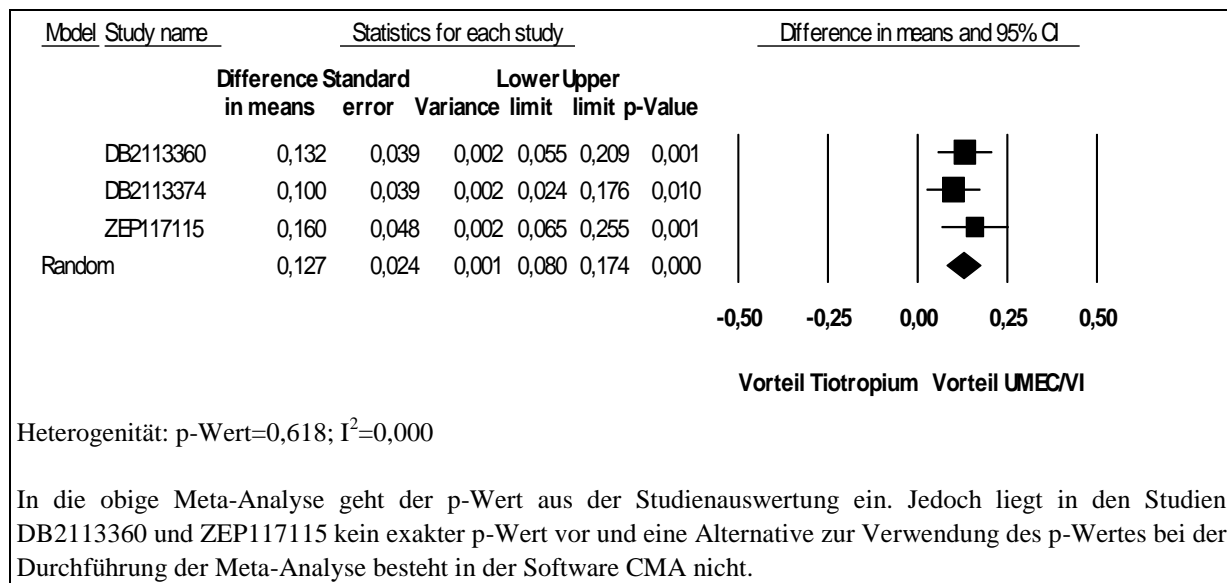


Abbildung 4-109: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der ehemaligen Raucher beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,048 L [95 % KI (0,014; 0,082)].

Für die Gruppe der Raucher beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,127 L [95 % KI (0,080; 0,174)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.4.5 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) – nach ICS-Gebrauch

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 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach ICS-Gebrauch		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
ICS-Gebrauch			
	n [1]	93	93
	LS-Mittelwert (SE)	1,464 (0,0292)	1,386 (0,0296)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,078	
	95% Konfidenzintervall	(-0,004; 0,160)	
	p-Wert	0,062	
Kein ICS-Gebrauch			
	n [1]	114	108
	LS-Mittelwert (SE)	1,570 (0,0230)	1,468 (0,0237)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,102	
	95% Konfidenzintervall	(0,037; 0,167)	
	p-Wert	0,002	
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert	0,197	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch			
	n [1]	100	114
	LS-Mittelwert (SE)	1,253 (0,0258)	1,243 (0,0242)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,010	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach ICS-Gebrauch	
	95% Konfidenzintervall	(-0,059; 0,080)
	p-Wert	0,773
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	112 99
	LS-Mittelwert (SE)	1,471 (0,0246) 1,349 (0,0250)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,121
	95% Konfidenzintervall	(0,052; 0,190)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,925
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454 451
	Population	ITT ITT
ICS-Gebrauch		
	n [1]	247 235
	LS-Mittelwert (SE)	1,334 (0,0144) 1,238 (0,0150)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,096
	95% Konfidenzintervall	(0,055; 0,137)
	p-Wert	<0,001
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	206 214
	LS-Mittelwert (SE)	1,602 (0,0178) 1,464 (0,0175)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,139
	95% Konfidenzintervall	(0,089; 0,188)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach ICS-Gebrauch	
	p-Wert [3]	0,040
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1 jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.5; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.112; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.219; ⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.10; ⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.10; ⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Table 10.10;		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer FEV₁ (Talspiegel).

In der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studien DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie DB2113374 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für die Studie ZEP117115 einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Raucherstatus der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

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

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

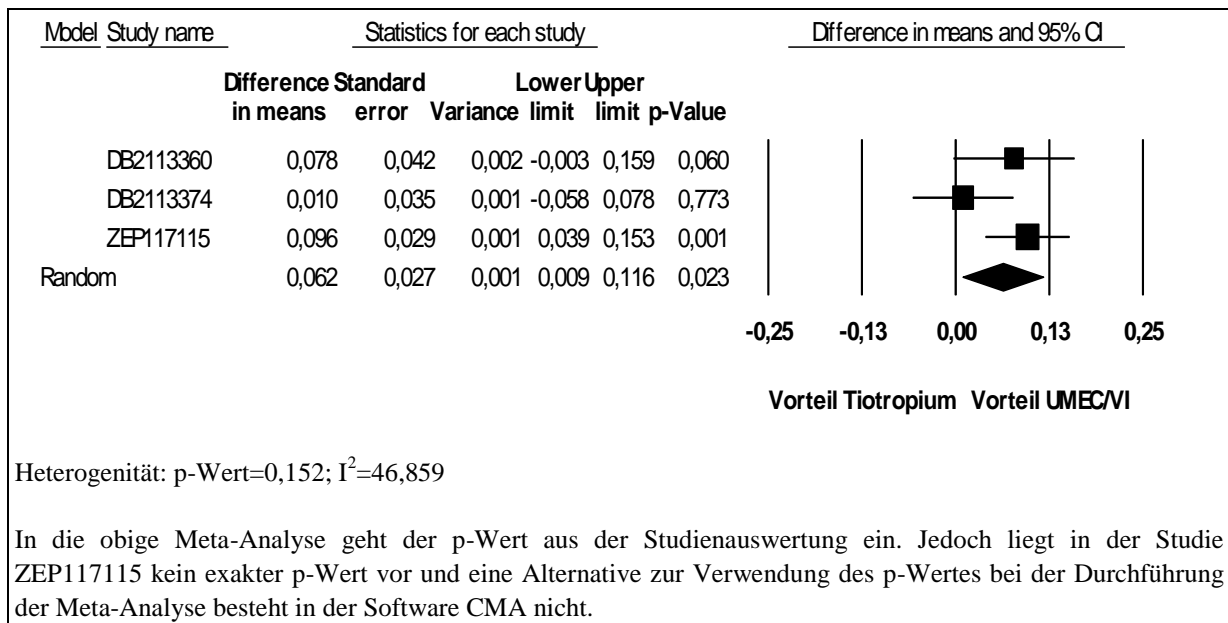


Abbildung 4-110: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

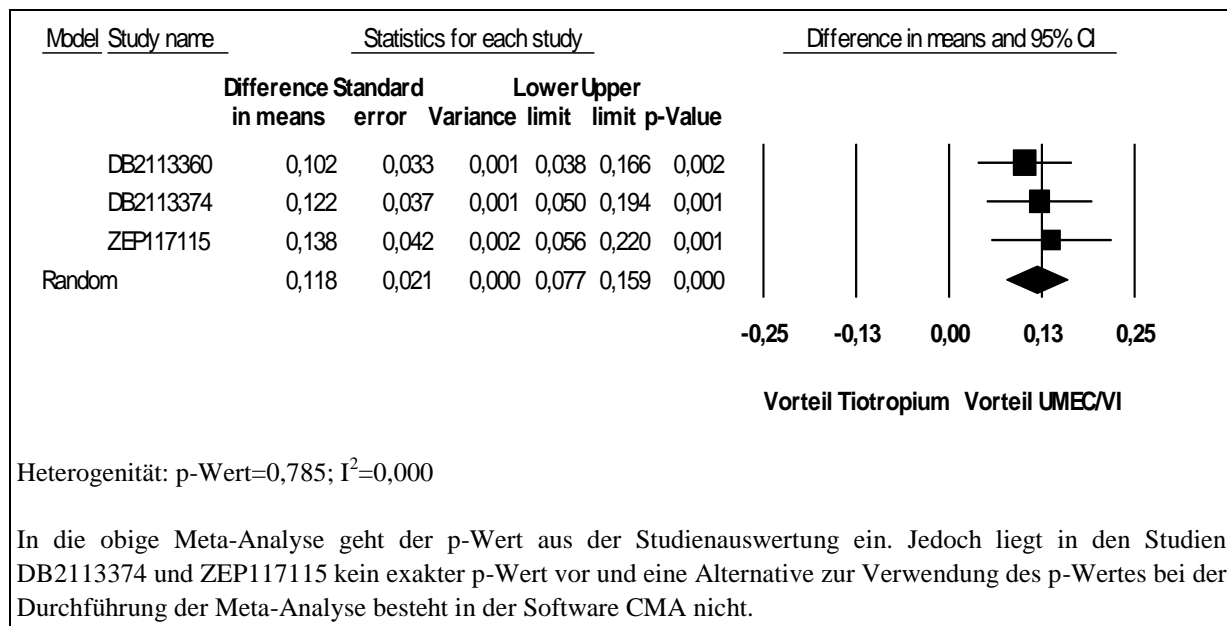


Abbildung 4-111: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „ICS-Gebrauch“ als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Kein ICS-Gebrauch“ wird als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,062 L [95 % KI (0,009; 0,116)].

Für die Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,118 L [95 % KI (0,077; 0,159)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.4.6 Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

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 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol			
	n [1]	55	46
	LS-Mittelwert (SE)	1,571 (0,0359)	1,436 (0,0384)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,135	
	95% Konfidenzintervall	(0,031; 0,239)	
	p-Wert	0,011	
Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol			
	n [1]	151	150
	LS-Mittelwert (SE)	1,507 (0,0207)	1,439 (0,0210)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	Differenz [2]	0,068	
	95% Konfidenzintervall	(0,010; 0,126)	
	p-Wert	0,022	
Interaktionstest (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol vs. Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)			
	p-Wert [3]	0,002	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol			

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	61	59
	LS-Mittelwert (SE)	1,477 (0,0341)	1,304 (0,0344)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,173	
	95% Konfidenzintervall	(0,077; 0,268)	
	p-Wert	<0,001	
	Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	150	153
	LS-Mittelwert (SE)	1,308 (0,0211)	1,288 (0,0201)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,020	
	95% Konfidenzintervall	(-0,037; 0,077)	
	p-Wert	0,489	
	Interaktionstest (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol vs. Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)		
	p-Wert [3]	0,026	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	124	142
	LS-Mittelwert (SE)	1,635 (0,0220)	1,431 (0,0207)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	Differenz [2]	0,204	
	95% Konfidenzintervall	(0,145; 0,264)	
	p-Wert	<0,001	
	Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	329	307
	LS-Mittelwert (SE)	1,387 (0,0129)	1,308 (0,0135)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169
	Differenz [2] 0,078
	95% Konfidenzintervall (0,042; 0,115)
	p-Wert <0,001
	Interaktionstest (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol vs. Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)
	p-Wert [3] <0,001
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
SE = Standardfehler (Standard Error)	
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.9; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.116; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.223; ⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Table 10.10; ⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Table 10.10; ⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Table 10.10	

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer FEV₁ (Talspiegel).

In der Gruppe der Patienten mit einer Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ohne Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum FEV₁ (Talspiegel) ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurden die Subgruppenergebnisse zu Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

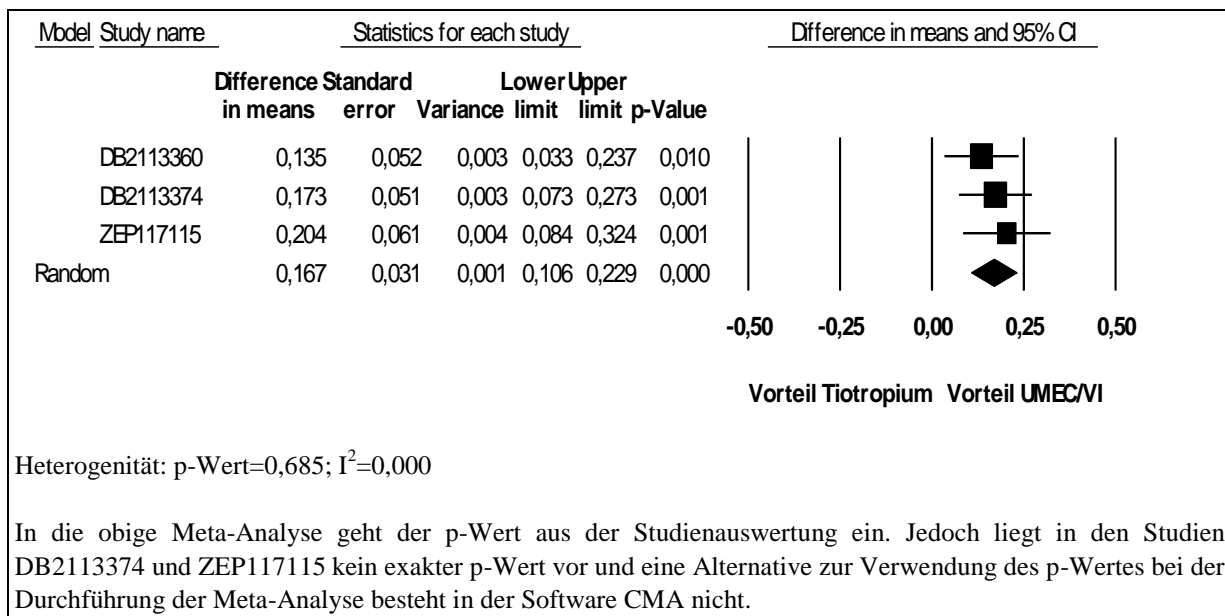


Abbildung 4-112: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

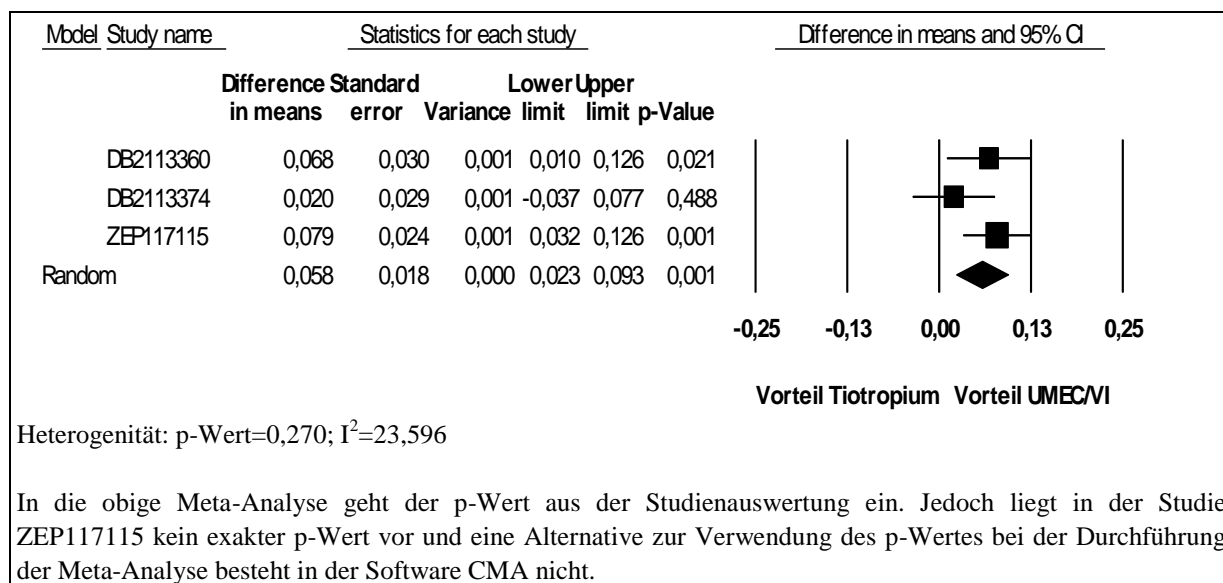


Abbildung 4-113: Meta-Analyse für FEV₁ (Talspiegel) (L) – Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ (Talspiegel) ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit einer Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,167 L [95 % KI (0,106; 0,229)].

Für die Gruppe der Patienten ohne Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,058 L [95 % KI (0,023; 0,093)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – RCT

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden Subgruppenanalysen nach ICS-Gebrauch und Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol dargestellt. Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung wurden somit adäquat abgedeckt.

4.3.1.3.2.5.1 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – nach Alter

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Alter		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
<65 Jahre			
	n [1]	119	110
	LS-Mittelwert (SE)	1,689 (0,0263)	1,649 (0,0270)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,039	
	95% Konfidenzintervall	(-0,035; 0,113)	
	p-Wert	0,298	
≥65 Jahre			
	n [1]	88	92
	LS-Mittelwert (SE)	1,408 (0,0241)	1,296 (0,0244)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,112	
	95% Konfidenzintervall	(0,044; 0,179)	
	p-Wert	0,001	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,310	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Alter	
<65 Jahre		
n [1]	102	96
LS-Mittelwert (SE)	1,530 (0,0270)	1,419 (0,0280)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,111	
95% Konfidenzintervall	(0,034; 0,187)	
p-Wert	0,005	
≥65 Jahre		
n [1]	113	118
LS-Mittelwert (SE)	1,323 (0,0198)	1,242 (0,0184)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,081	
95% Konfidenzintervall	(0,028; 0,134)	
p-Wert	0,003	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert [3]	0,391	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	277	262
LS-Mittelwert (SE)	1,626 (0,0166)	1,512 (0,0174)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,114	
95% Konfidenzintervall	(0,067; 0,162)	
p-Wert	<0,001	
≥65 Jahre		
n [1]	177	185
LS-Mittelwert (SE)	1,377 (0,0180)	1,291 (0,0174)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Alter	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,087
	95% Konfidenzintervall	(0,037; 0,136)
	p-Wert	<0,001
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [3]	0,283
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.31, Tab. 520.40;		
(³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.138, Tab. 520.147;		
(⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.245, Tab. 520.254;		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer Gewichteter mittlerer FEV₁.

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren zeigte sich in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

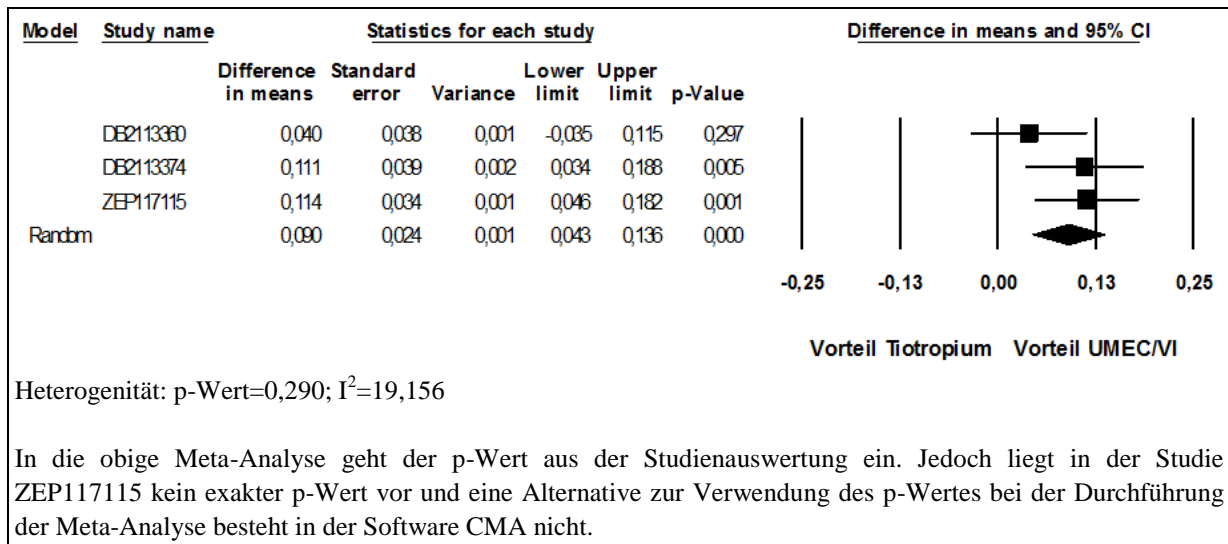


Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

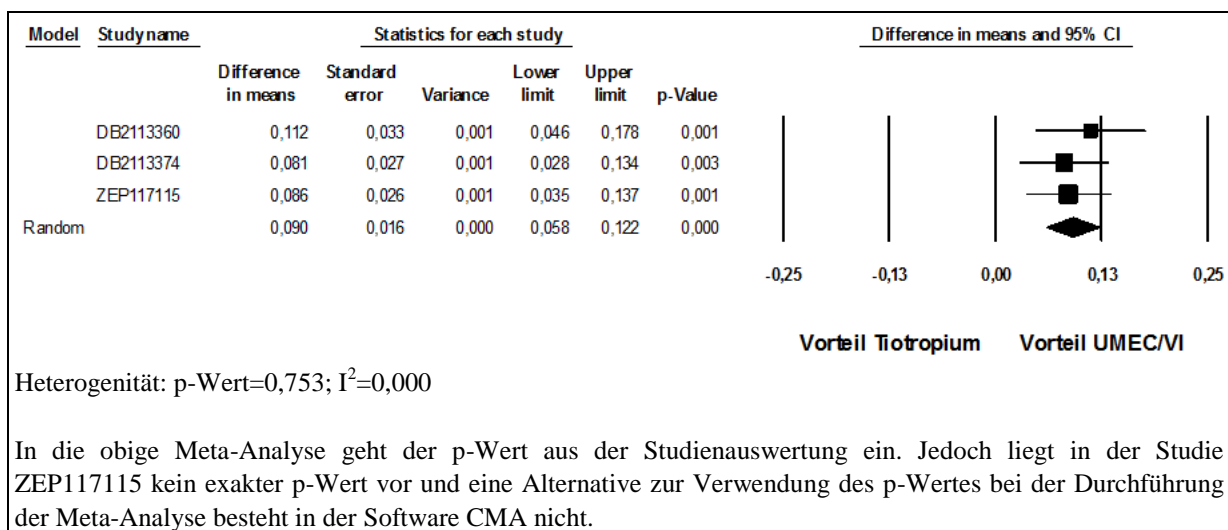


Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des Umeclidinium / Vilanterol (Anoro®)

IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Gewichteter mittlerer FEV₁ ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der unter 65-jährigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,090 L [95 % KI (0,043; 0,136)].

Für die Gruppe der Patienten ab 65 Jahren beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,090 L [95 % KI (0,058; 0,122)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5.2 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – nach Geschlecht

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 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Männlich		
	n [1]	146
	LS-Mittelwert (SE)	1,659 (0,0224)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,069
	95% Konfidenzintervall	(0,006; 0,133)
	p-Wert	0,032
Weiblich		
	n [1]	61
	LS-Mittelwert (SE)	1,359 (0,0314)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	

	Differenz [2]	0,077
	95% Konfidenzintervall	(-0,010; 0,163)
	p-Wert	0,082
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert [3]	0,567
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	138	152
LS-Mittelwert (SE)	1,518 (0,0220)	1,403 (0,0205)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
Differenz [2]	0,115	
95% Konfidenzintervall	(0,056; 0,174)	
p-Wert	<0,001	
Weiblich		
n [1]	77	62
LS-Mittelwert (SE)	1,227 (0,0252)	1,162 (0,0273)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
Differenz [2]	0,065	
95% Konfidenzintervall	(-0,009; 0,138)	
p-Wert	0,084	
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
p-Wert [3]	0,977	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und	

Interaktion von Subgruppe und Medikation		
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	310	301
LS-Mittelwert (SE)	1,640 (0,0158)	1,459 (0,0162)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,092	
95% Konfidenzintervall	(0,047; 0,136)	
p-Wert	<0,001	
Weiblich		
n [1]	144	146
LS-Mittelwert (SE)	1,287 (0,0187)	1,159 (0,0185)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,129	
95% Konfidenzintervall	(0,077; 0,180)	
p-Wert	<0,001	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert	0,565	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.32, Tab. 520.40,		
⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.139, Tab. 520.147;		
⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.246, Tab. 520.254		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer Gewichteter mittlerer FEV₁.

In der Gruppe der männlichen Patienten zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV_1 ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV_1 wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

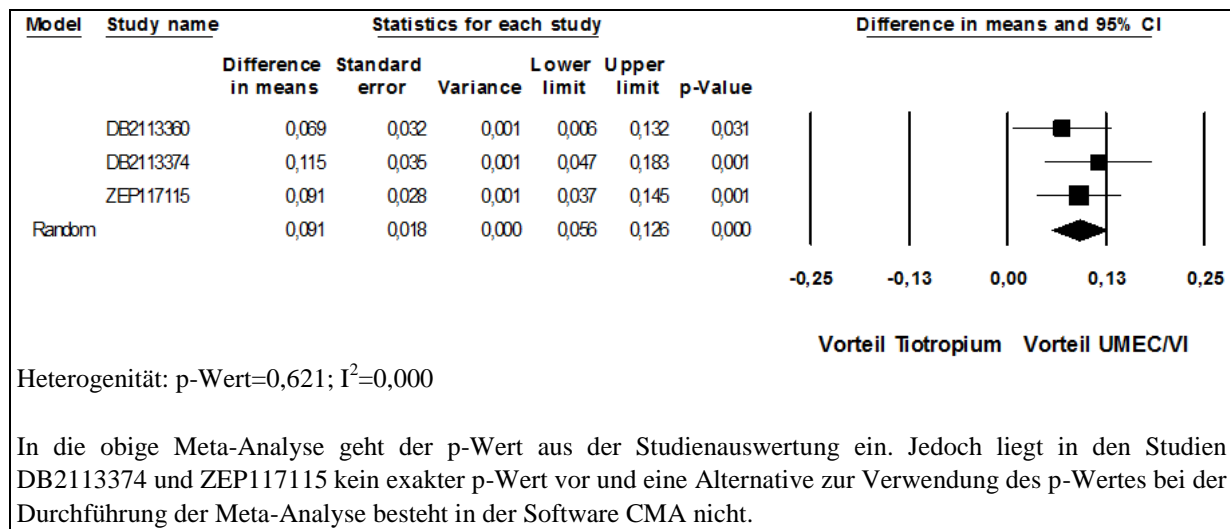


Abbildung 4-116: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

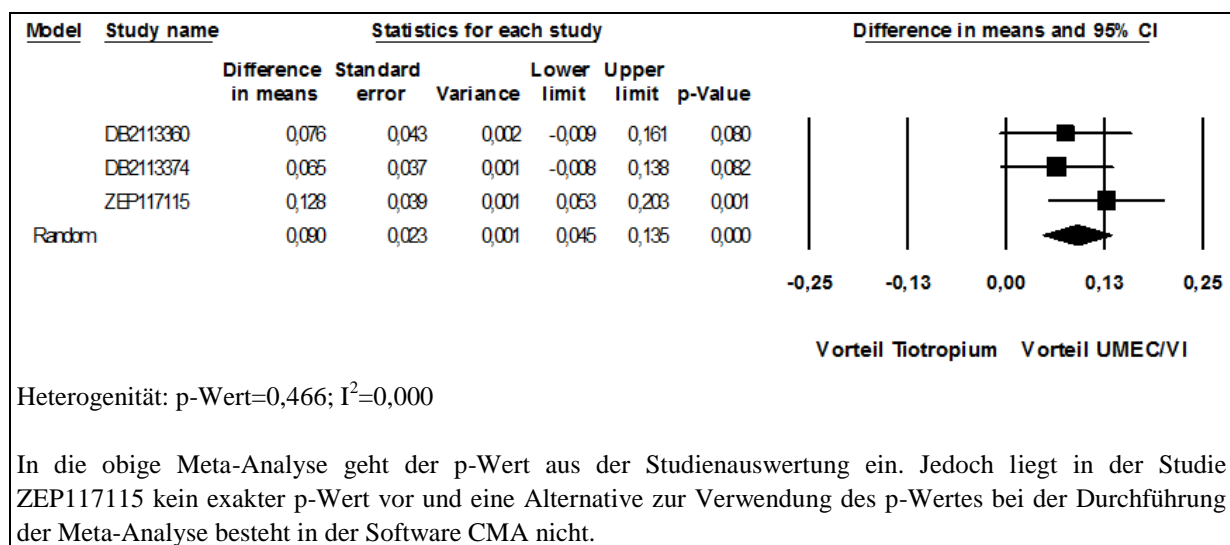


Abbildung 4-117: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Gewichteter mittlerer FEV₁ ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der männlichen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,091 L [95 % KI (0,056; 0,126)].

Für die Gruppe der weiblichen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,090 L [95 % KI (0,045; 0,135)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5.3 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – nach Region

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 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Region		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Deutschland			
	n [1]	35	35
	LS-Mittelwert (SE)	1,651 (0,0403)	1,570 (0,0421)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,081	
	95% Konfidenzintervall	(-0,034; 0,196)	
	p-Wert	0,165	
Nicht Deutschland			
	n [1]	172	167
	LS-Mittelwert (SE)	1,549 (0,0205)	1,479 (0,0209)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,071	
	95% Konfidenzintervall	(0,013; 0,128)	
	p-Wert	0,016	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,230	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Region	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	25	31
LS-Mittelwert (SE)	1,576 (0,0504)	1,454 (0,0456)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,122	
95% Konfidenzintervall	(-0,013; 0,257)	
p-Wert	0,075	
Nicht Deutschland		
n [1]	190	183
LS-Mittelwert (SE)	1,399 (0,0178)	1,305 (0,0177)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	0,094	
95% Konfidenzintervall	(0,045; 0,143)	
p-Wert	<0,001	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert [3]	0,076	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	61	64
LS-Mittelwert (SE)	1,687 (0,0340)	1,623 (0,0334)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Region	
	Differenz [2]	0,064
	95% Konfidenzintervall	(-0,031; 0,158)
	p-Wert	0,184
Nicht Deutschland		
	n [1]	393 383
	LS-Mittelwert (SE)	1,502 (0,0133) 1,389 (0,0136)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,112
	95% Konfidenzintervall	(0,075; 0,150)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,470
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error)		
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.34, Tab. 520.40, ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.141, Tab. 520.147; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.248, Tab. 520.254		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer Gewichteter mittlerer FEV₁.

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten zeigte sich in allen drei Studien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für die

Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

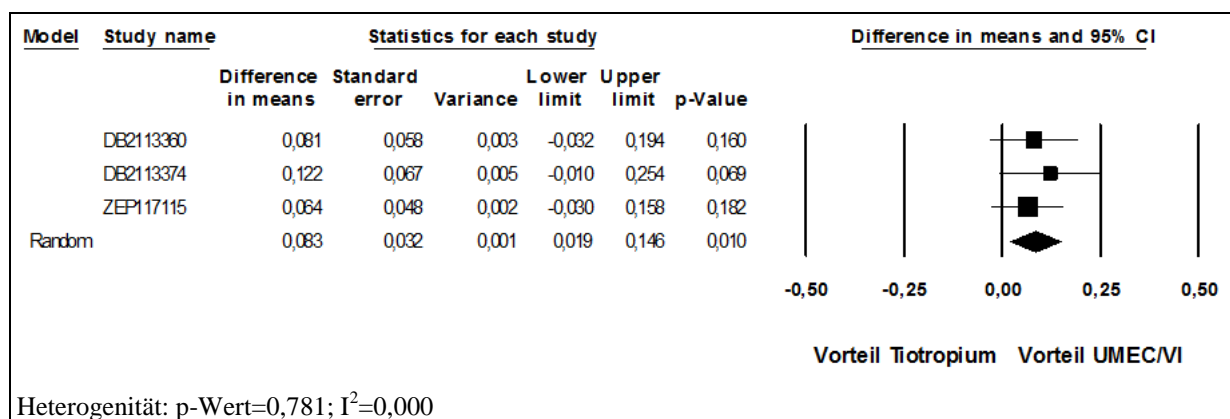


Abbildung 4-118: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

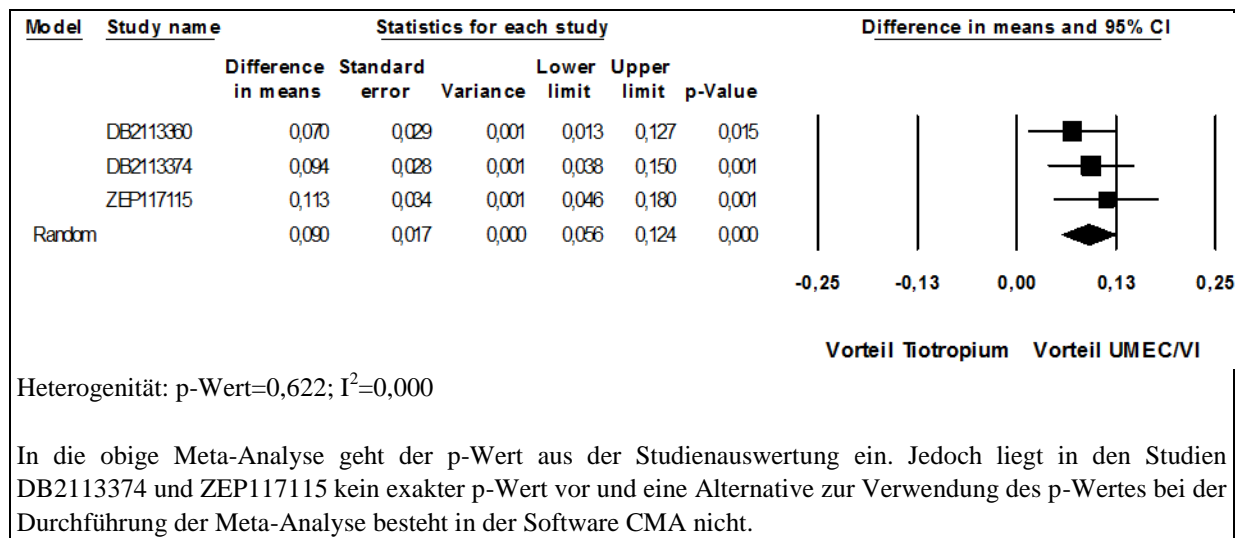


Abbildung 4-119: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Gewichteter mittlerer FEV₁ ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,083 L [95 % KI (0,019; 0,146)].

Für die Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,090 L [95 % KI (0,056; 0,124)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5.4 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – nach Raucherstatus

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 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – nach Raucherstatus

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Raucherstatus		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Ehemaliger Raucher			
	n [1]	112	109
	LS-Mittelwert (SE)	1,454 (0,0246)	1,397 (0,0250)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,057	
	95% Konfidenzintervall	(-0,012; 0,126)	
	p-Wert	0,108	
Raucher			
	n [1]	95	93
	LS-Mittelwert (SE)	1,686 (0,0275)	1,590 (0,0283)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,096	
	95% Konfidenzintervall	(0,019; 0,174)	
	p-Wert	0,015	
	Interaktionstest (Ehemaliger Raucher vs. Raucher)		
	p-Wert [3]	0,776	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Ehemaliger Raucher			
	n [1]	124	113
	LS-Mittelwert (SE)	1,356 (0,0212)	1,282 (0,0214)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,074	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Raucherstatus	
	95% Konfidenzintervall	(0,015; 0,133)
	p-Wert	0,015
Raucher		
	n [1]	91
	LS-Mittelwert (SE)	1,505 (0,0269)
		101
		1,379 (0,0255)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,125
	95% Konfidenzintervall	(0,052; 0,198)
	p-Wert	<0,001
	Interaktionstest (Ehemaliger Raucher vs. Raucher)	
	p-Wert [3]	0,081
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
		451
		ITT
Ehemaliger Raucher		
	n [1]	184
	LS-Mittelwert (SE)	1,445 (0,0187)
		207
		1,362 (0,0178)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,083
	95% Konfidenzintervall	(0,032; 0,134)
	p-Wert	0,001
Raucher		
	n [1]	270
	LS-Mittelwert (SE)	1,590 (0,0165)
		240
		1,466 (0,0177)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,124
	95% Konfidenzintervall	(0,077; 0,172)
	p-Wert	<0,001
	Interaktionstest (Ehemaliger Raucher vs. Raucher)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Raucherstatus	
	p-Wert	0,619
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), geografische Region, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.38; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.145; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.252; ⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Table 10.19; ⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Table 10.19; ⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Table 10.19		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer Gewichteter mittlerer FEV₁.

In der Gruppe der ehemaligen Raucher zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Raucher zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für die Studien DB2113360 und ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Raucherstatus der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für die Studie DB2113374 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Raucherstatus der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden die Subgruppenergebnisse zu Raucherstatus (Ehemalige Raucher; Raucher) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

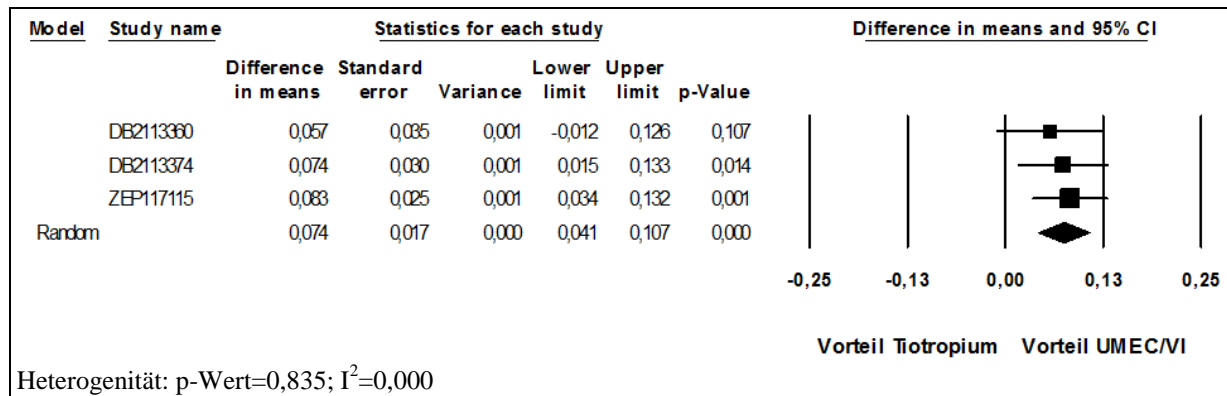
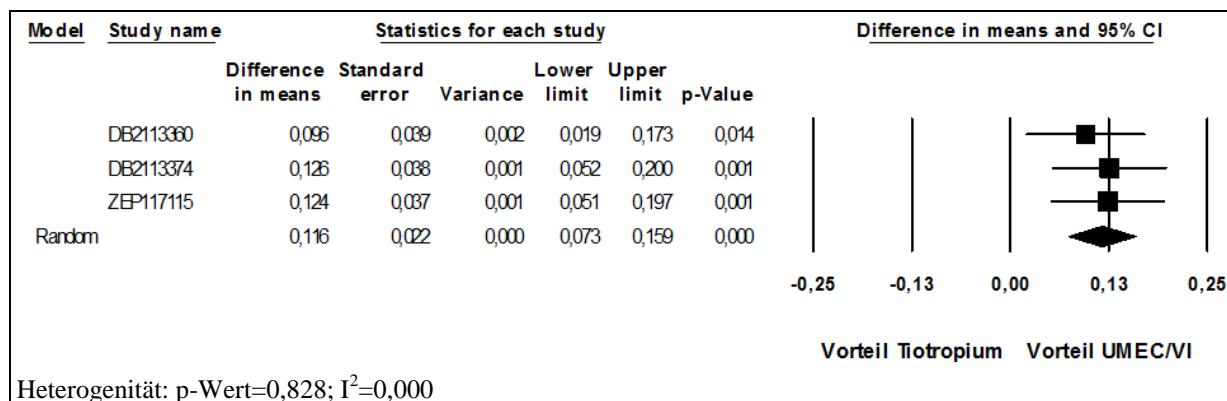


Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Ehemalige Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz



In die obige Meta-Analyse geht der p-Wert aus der Studienauewertung ein. Jedoch liegt in den Studien DB2113374 und ZEP117115 kein exakter p-Wert vor und eine Alternative zur Verwendung des p-Wertes bei der Durchführung der Meta-Analyse besteht in der Software CMA nicht.

Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Raucher; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Gewichteter mittlerer FEV₁ ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der ehemaligen Raucher beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,074 L [95 % KI (0,041; 0,107)].

Für die Gruppe der Raucher beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,116 L [95 % KI (0,073; 0,159)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5.5 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – nach ICS-Gebrauch

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 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach ICS-Gebrauch		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
ICS-Gebrauch			
	n [1]	93	93
	LS-Mittelwert (SE)	1,511 (0,0282)	1,4838 (0,0284)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	Differenz [2]	0,074	
	95% Konfidenzintervall	(-0,005; 0,152)	
	p-Wert	0,066	
Kein ICS-Gebrauch			
	n [1]	114	109
	LS-Mittelwert (SE)	1,613 (0,0241)	1,539 (0,0250)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	Differenz [2]	0,074	
	95% Konfidenzintervall	(0,006; 0,142)	
	p-Wert	0,034	
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)			
	p-Wert [3]	0,398	
	statistische	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach ICS-Gebrauch	
	Methodik	Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25 Tiotropium
	N	217 2015
	Population	ITT ITT
ICS-Gebrauch		
	n [1]	101 114
	LS-Mittelwert (SE)	1,318 (0,0235) 1,243 (0,0222)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,075
	95% Konfidenzintervall	(0,011; 0,139)
	p-Wert	0,021
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	114 100
	LS-Mittelwert (SE)	1,538 (0,0239) 1,413 (0,0244)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	0,125
	95% Konfidenzintervall	(0,058; 0,192)
	p-Wert	<0,001
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [3]	0,791
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25 Tiotropium
	N	454 451
	Population	ITT ITT
ICS-Gebrauch		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach ICS-Gebrauch		
	n [1]	247	234
	LS-Mittelwert (SE)	1,421 (0,0155)	1,319 (0,0162)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,102	
	95% Konfidenzintervall	(0,058; 0,146)	
	p-Wert	<0,001	
Kein ICS-Gebrauch			
	n [1]	207	213
	LS-Mittelwert (SE)	1,651 (0,0197)	1,538 (0,0195)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,113	
	95% Konfidenzintervall	(0,058; 0,167)	
	p-Wert	<0,001	
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,643	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
SE = Standardfehler (Standard Error)			
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.35;			
⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.142;			
⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.249;			
⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.20;			
⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.20;			
⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 10.20;			

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer Gewichteter mittlerer FEV₁.

In der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

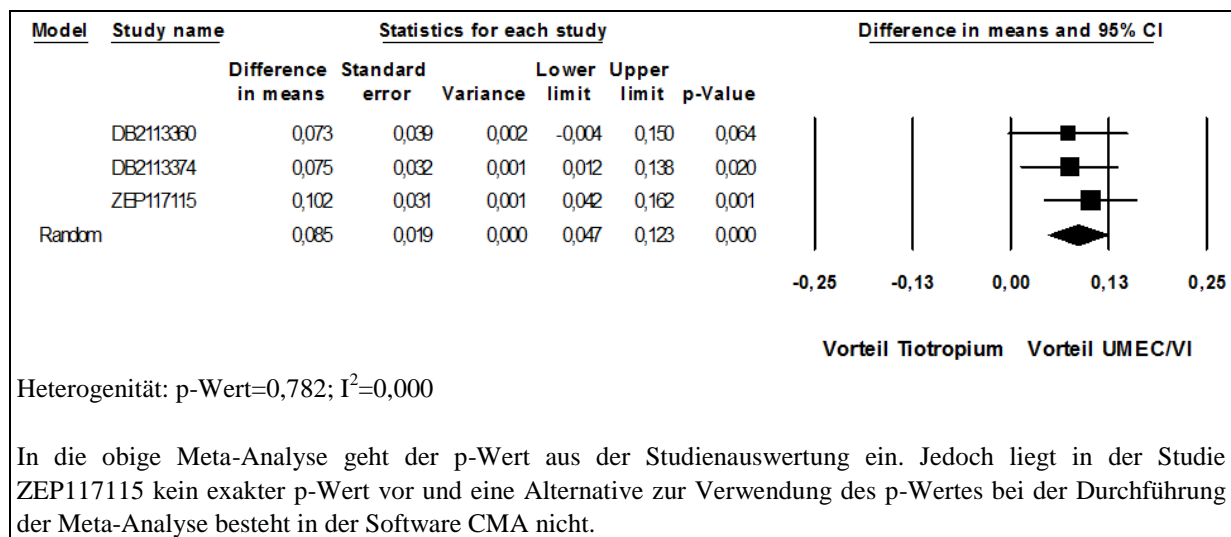


Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

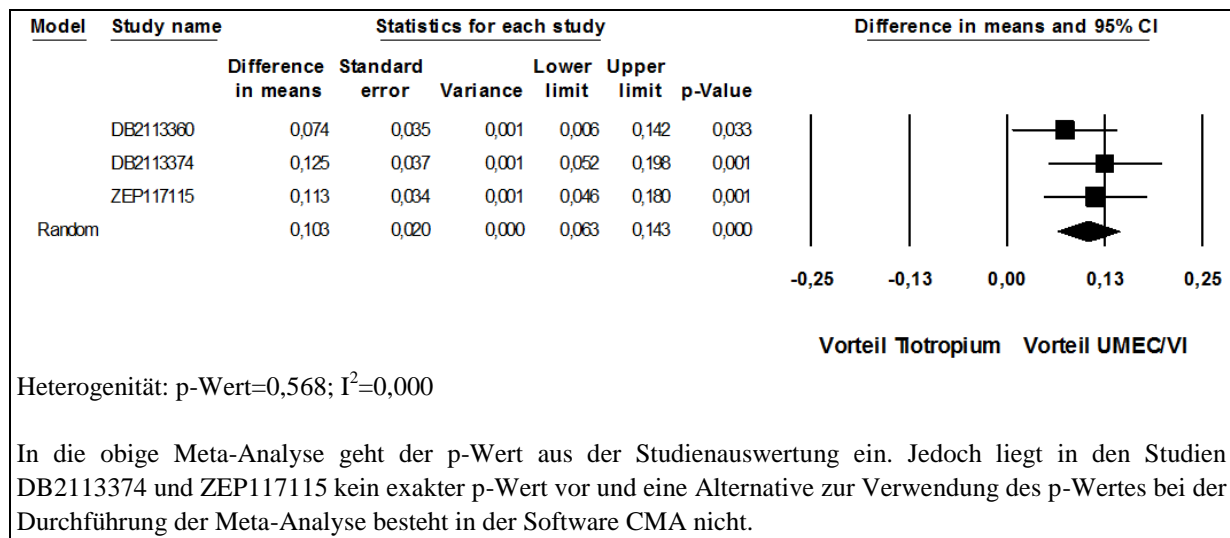


Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Gewichteter mittlerer FEV₁ ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,085 L [95 % KI (0,047; 0,123)].

Für die Gruppe der Raucher beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,103 L [95 % KI (0,063; 0,143)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.5.6 Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁ – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

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 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol			
	n [1]	55	46
	LS-Mittelwert (SE)	1,661 (0,0340)	1,527 (0,0365)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	Differenz [2]	0,134	
	95% Konfidenzintervall	(0,036; 0,233)	
	p-Wert	0,008	
Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol			
	n [1]	151	151
	LS-Mittelwert (SE)	1,538 (0,0208)	1,490 (0,0212)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	Differenz [2]	0,048	
	95% Konfidenzintervall	(-0,010; -0,106)	
	p-Wert	0,106	
Interaktionstest (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol vs. Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)			
	p-Wert [3]	<0,001	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol			
	n [1]	63	60
	LS-Mittelwert (SE)	1,563 (0,0323)	1,399 (0,0328)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	Differenz [2]	0,165	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol	
	95% Konfidenzintervall	(0,074; 0,255)
	p-Wert	<0,001
Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	151
	LS-Mittelwert (SE)	1,361 (0,0193)
		1,293 (0,0186)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,068
	95% Konfidenzintervall	(0,016; 0,121)
	p-Wert	0,011
Interaktionstest (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol vs. Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)		
	p-Wert [3]	0,012
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	124
	LS-Mittelwert (SE)	1,726 (0,0223)
		1,557 (0,0209)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,169
	95% Konfidenzintervall	(0,109; 0,229)
	p-Wert	<0,001
Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol		
	n [1]	330
	LS-Mittelwert (SE)	1,448 (0,0142)
		1,364 (0,0149)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,084
	95% Konfidenzintervall	(0,044; 0,125)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol vs. Keine		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gewichteter mittlerer FEV ₁ (L) – nach Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol	
	Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol)	
	p-Wert [3]	0,955
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
SE = Standardfehler (Standard Error) Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.39; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.146; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.253; ⁽³⁴⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.20 ⁽³⁵⁾ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 10.20; ⁽³²⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 10.20;		

In allen drei Studien besteht in beiden Subgruppen unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium ein höherer Gewichteter mittlerer FEV₁.

In der Gruppe der Patienten mit Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol zeigte sich in allen drei Studien ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ohne Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für die Studien DB2113360 und DM113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Gewichteten mittleren FEV₁ ergab für die Studie ZEP117115 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol der Patienten.

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

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

Für den Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ wurden die Subgruppenergebnisse zu Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol (Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

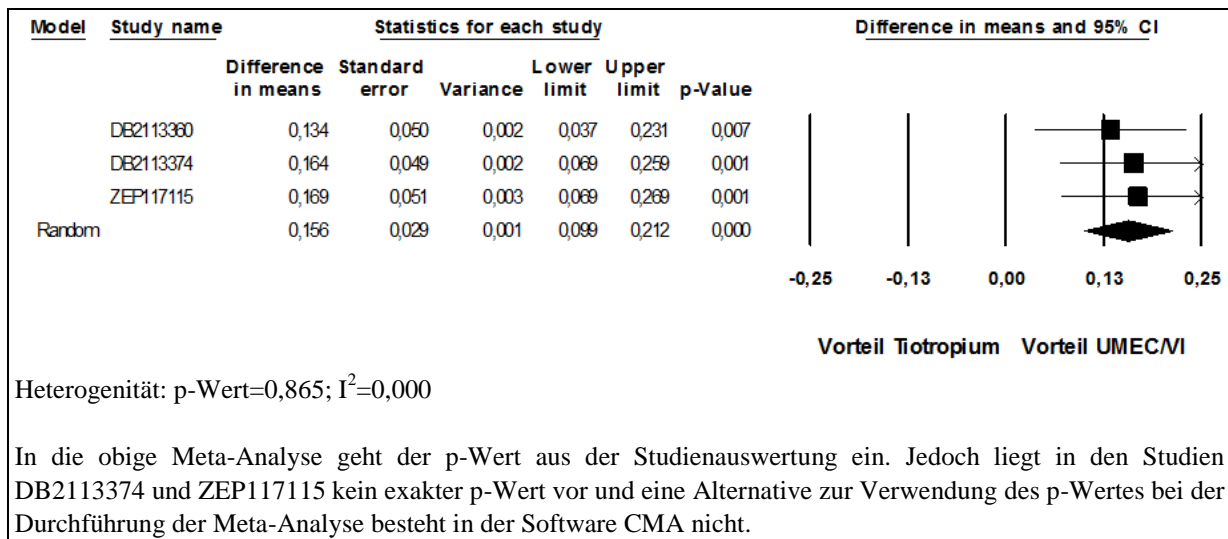


Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

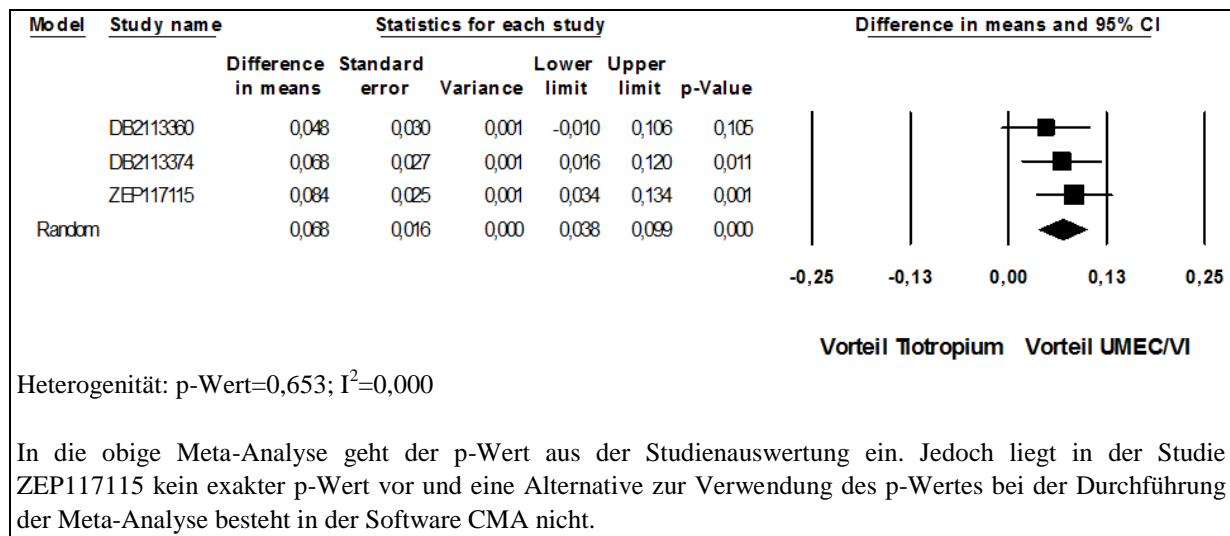


Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Gewichteter mittlerer FEV₁ (L) – Keine Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von Gewichteter mittlerer FEV₁ ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit einer Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,156 L [95 % KI (0,099; 0,212)].

Für die Gruppe der Patienten mit keiner Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol beträgt die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz 0,068 L [95 % KI (0,038; 0,099)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.6 Endpunkt: FEV₁ Responder – RCT

4.3.1.3.2.6.1 Endpunkt: FEV₁ Responder – nach Alter

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 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ Responder – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Alter		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
<65 Jahre			
	n [1]	119	110
	Responder n (%) [2]	66 (55)	47 (43)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	<u>Odds Ratio</u>	0,54	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 0,92)	
	p-Wert	0,023	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-12,73	
	95% Konfidenzintervall	(-25,59; 0,12)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,77	
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,01)	
	p-Wert	0,064	
≥65 Jahre			
	n [1]	88	91
	Responder n (%) [2]	55 (63)	36 (40)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	<u>Odds Ratio</u>	0,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 0,71)	
	p-Wert	0,002	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-22,94	
	95% Konfidenzintervall	(-37,20; -8,68)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,63	
	95% Konfidenzintervall	(0,47; 0,86)	
	p-Wert	0,003	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	0,123	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) ≥100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p>		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Alter	
	[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	99	95
Responder n (%) [2]	63 (64)	42 (44)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,45	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 0,81)	
p-Wert	0,007	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-19,43	
95% Konfidenzintervall	(-33,19; -5,66)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 0,91)	
p-Wert	0,009	
≥65 Jahre		
n [1]	113	118
Responder n (%) [2]	53 (47)	56 (47)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	1,02	
95% Konfidenzintervall	(0,61; 1,72)	
p-Wert	0,929	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,55	
95% Konfidenzintervall	(-12,32; 13,43)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,01	
95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,33)	
p-Wert	1,000	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert [3]	0,085	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) ≥100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Alter	
	30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1) [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	277	264
Responder n (%) [2]	176 (64)	109 (41)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 0,57)	
p-Wert	<0,001	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-22,25	
95% Konfidenzintervall	(-30,46; -14,04)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,65	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 0,77)	
p-Wert	<0,001	
≥65 Jahre		
n [1]	176	185
Responder n (%) [2]	99 (56)	83 (45)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,64	
95% Konfidenzintervall	(0,42; 0,98)	
p-Wert	0,041	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-11,39	
95% Konfidenzintervall	(-21,64; -1,13)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 0,98)	
p-Wert	0,035	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert [3]	0,075	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) ≥100ml	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Alter
	gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1) [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.20, Tab. 520.294, Tab. 520.305; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.365, Tab. 520.376; Tab. 520.127 ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.436, Tab. 520.447; Tab. 520.234	

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in den Studien DB2113374 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB2113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB2113374 fast identisch. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 62,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

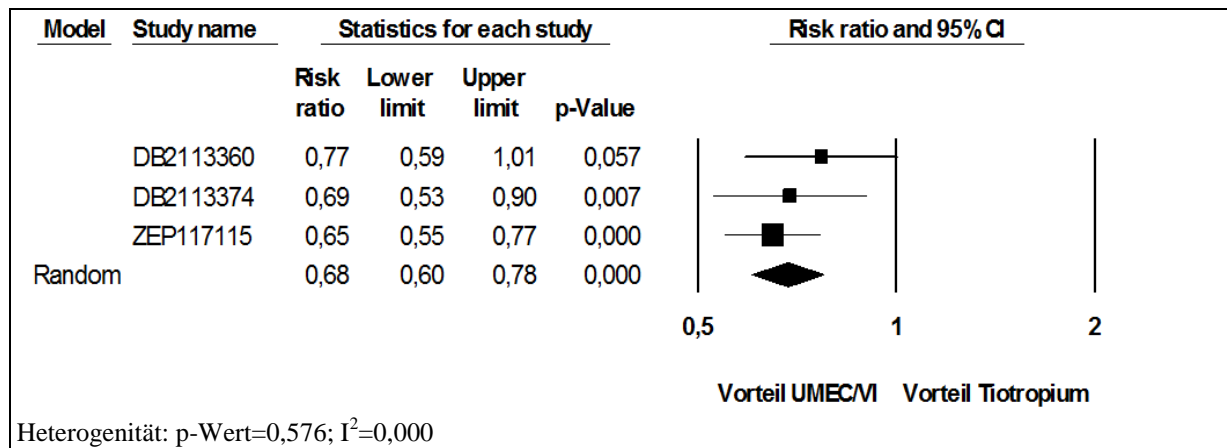


Abbildung 4-126: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

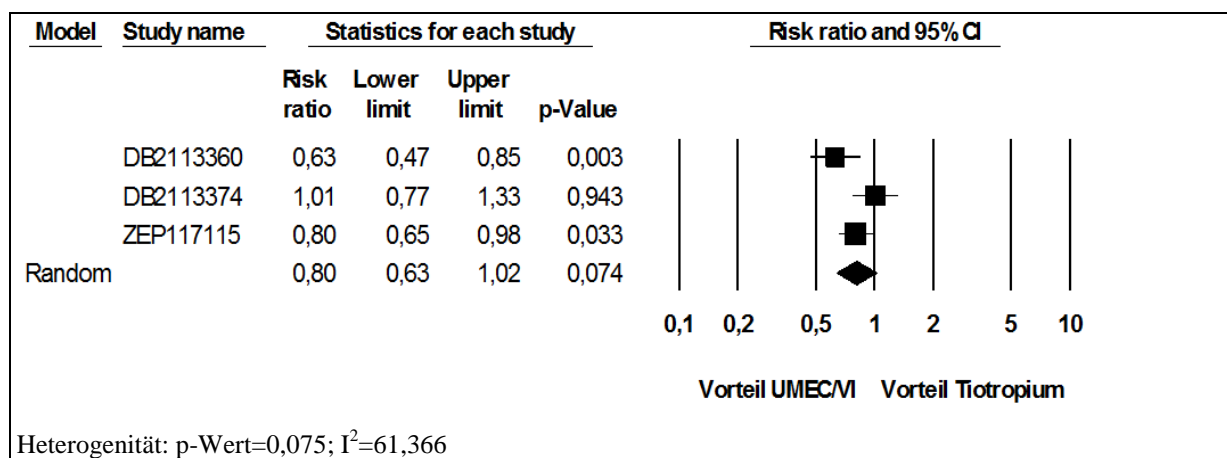


Abbildung 4-127: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „<65 Jahre“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „≥65 Jahre“ wird als substanziell eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für die Subgruppe „≥65 Jahre“ als nicht sinnvoll erachtet.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für die Subgruppe „<65 Jahre“ statistisch signifikant ($p<0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko beträgt 0,68 [95 % KI (0,60; 0,78)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Altersgruppe „≥65 Jahre“.

4.3.1.3.2.6.2 Endpunkt: FEV₁ Responder – nach Geschlecht

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 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ Responder – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Männlich		
	n [1]	146
	Responder n (%) [2]	87 (60)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,48
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,77)
	p-Wert	0,003
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-17,25
	95% Konfidenzintervall	(-28,73; -5,77)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,71
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 0,90)
	p-Wert	0,004
Weiblich		
	n [1]	61
	Responder n (%) [2]	34 (56)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,45
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,94)
	p-Wert	0,034
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-16,68
	95% Konfidenzintervall	(-33,94; 0,59)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,70
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,02)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Geschlecht	
	p-Wert	0,074
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert [3]	0,647
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region	
	Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
	[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) ≥ 100 ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)	
	[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	135	151
Responder n (%) [2]	76 (56)	69 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,64	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 1,02)	
p-Wert	0,063	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-10,60	
95% Konfidenzintervall	(-22,14; 0,94)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,81	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,02)	
p-Wert	0,077	
Weiblich		
n [1]	77	62
Responder n (%) [2]	40 (52)	29 (47)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,87	
95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,74)	
p-Wert	0,699	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-5,17	
95% Konfidenzintervall	(-21,87; 11,52)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,90	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Geschlecht	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,27)
	p-Wert	0,610
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert [3]	0,426
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	310	303
Responder n (%) [2]	190 (61)	138 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,51	
95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,71)	
p-Wert	<0,001	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-15,75	
95% Konfidenzintervall	(-23,55; -7,95)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,74	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 0,86)	
p-Wert	<0,001	
Weiblich		
n [1]	143	146
Responder n (%) [2]	85 (59)	54 (37)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 0,65)	
p-Wert	<0,001	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-22,45	
95% Konfidenzintervall	(-33,68; -11,23)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,62	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Geschlecht	
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 0,80)
	p-Wert	<0,001
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert [3]	0,353
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) ≥ 100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.295, Tab. 520.306; Tab. 520.20, ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.366, Tab. 520.377; Tab. 520.127 ⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.437, Tab. 520.448; Tab. 520.234;		

In der Gruppe der männlichen Patienten ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe

einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

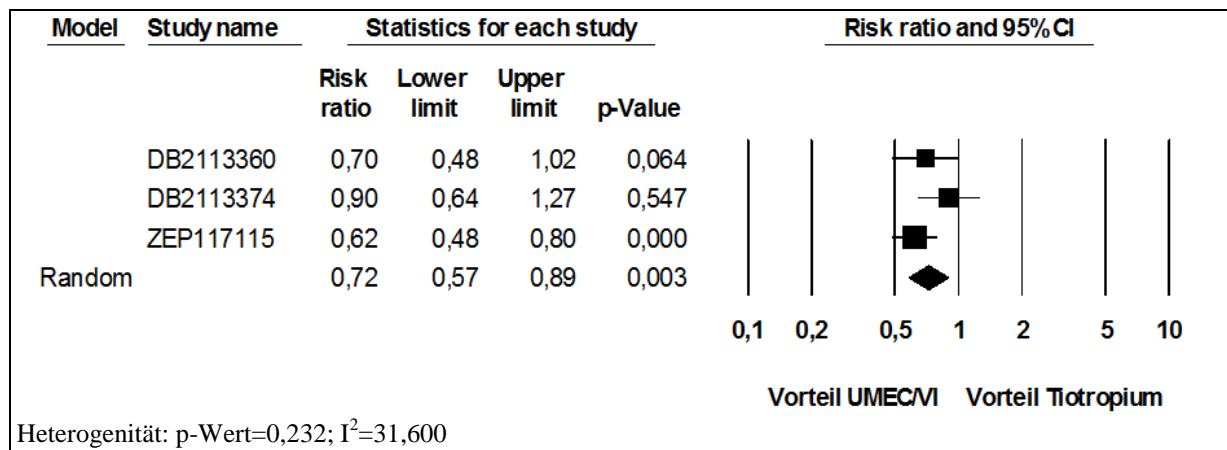


Abbildung 4-128: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

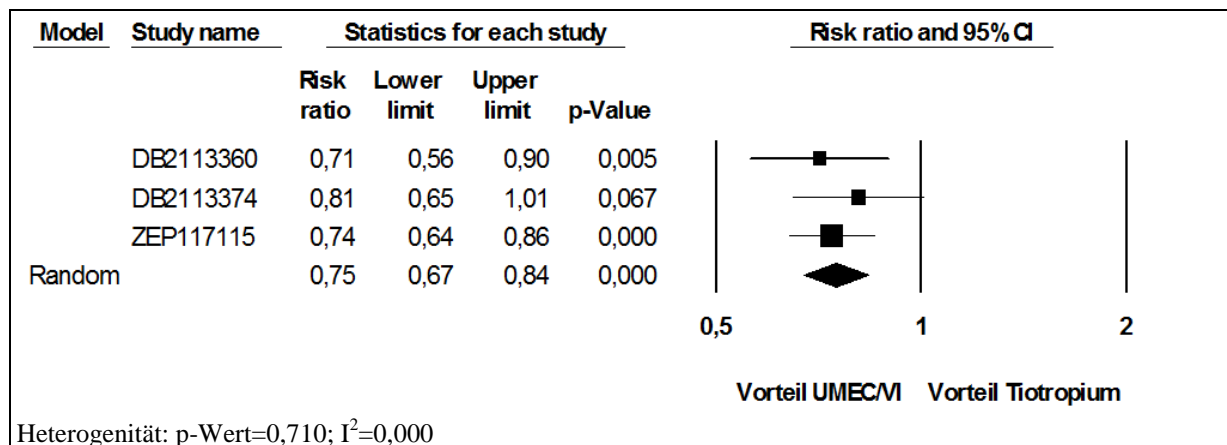


Abbildung 4-129: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der männlichen Patienten beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,72 [95 % KI (0,57; 0,89)].

Für die Gruppe der weiblichen Patienten beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,75 [95 % KI (0,67; 0,84)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.6.3 Endpunkt: FEV₁ Responder – nach Region

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 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ Responder – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach Region	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Deutschland		
	n [1]	35
	Responder n (%) [2]	24 (69)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	<u>Odds Ratio</u>	0,28
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 0,76)
	p-Wert	0,012
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-31,43
	95% Konfidenzintervall	(-53,63; -9,23)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,54
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 0,88)
	p-Wert	0,016
Nicht Deutschland		
	n [1]	172
	Responder n (%) [2]	97 (56)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	<u>Odds Ratio</u>	0,54
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 0,84)
	p-Wert	0,006
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-14,23

95% Konfidenzintervall	(-24,78; -3,67)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,60; 0,93)	
p-Wert	0,009	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert [3]	0,607	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	25	31
Responder n (%) [2]	14 (56)	17 (55)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,34; 2,83)	
p-Wert	0,964	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,16	
95% Konfidenzintervall	(-27,34; 25,02)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,61; 1,57)	
p-Wert	1,000	
Nicht Deutschland		
n [1]	187	182
Responder n (%) [2]	102 (55)	81 (45)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,01)	
p-Wert	0,053	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-10,04	
95% Konfidenzintervall	(-20,19; 0,11)	

	<u>Relatives Risiko</u>	0,82
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,01)
	p-Wert	0,061
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,711
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) ≥100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1) [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
Deutschland		
	n [1]	61
	Responder n (%) [2]	40 (66)
	38 (59)	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 1,51)
	p-Wert	0,379
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,20
	95% Konfidenzintervall	(-23,14; 10,74)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,91
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,19)
	p-Wert	0,580
Nicht Deutschland		
	n [1]	392
	Responder n (%) [2]	235 (60)
	154 (40)	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,44
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 0,59)
	p-Wert	<0,001
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-19,95
	95% Konfidenzintervall	(-26,84; -13,06)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,67

95% Konfidenzintervall	(0,58; 0,77)
p-Wert	<0,001
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)	
p-Wert [3]	0,179
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) \geq 100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1) [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.296, Tab. 520.307, Tab. 520.20; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.367, Tab. 520.378, Tab. 520.127; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.438, Tab. 520.449, Tab. 520.234	

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in der Studie DB2113360 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für die Studien DB2113360 und DB2113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für die Studie ZEP117115 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

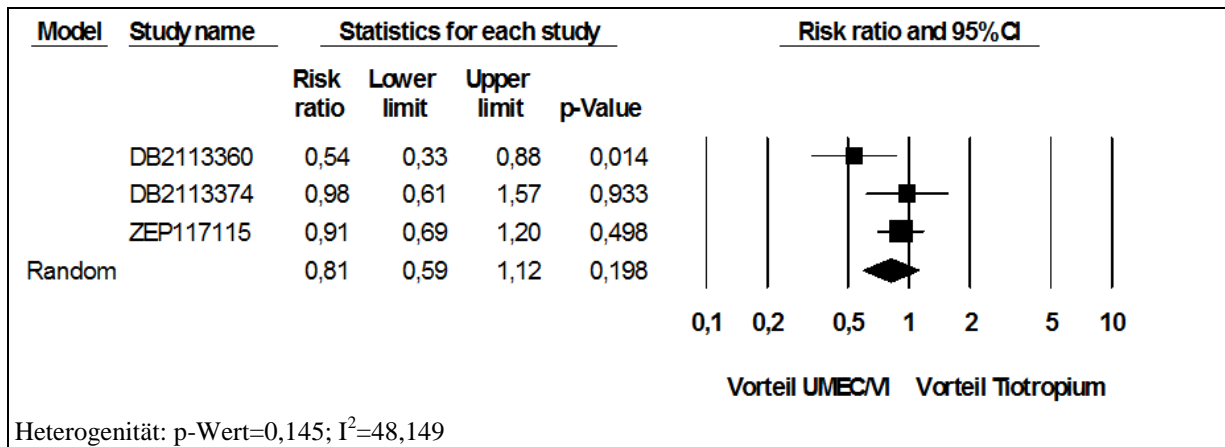


Abbildung 4-130: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

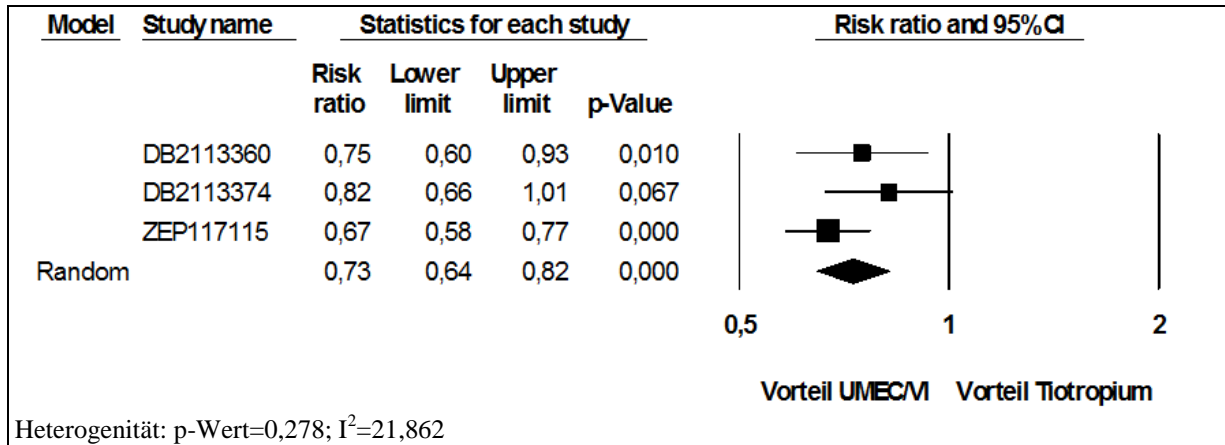


Abbildung 4-131: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ wird als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für die Subgruppe „Deutschland“ statistisch nicht signifikant. Daher

ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich FEV₁ Responder für diese Subgruppe.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25. Das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko beträgt 0,73 [95 % KI (0,64; 0,82)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich nicht deutschstämmiger Patienten.

4.3.1.3.2.6.4 Endpunkt: FEV₁ Responder – nach GOLD Kriterien

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 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ Responder – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD Kriterien		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe ≥III			
	n [1]	104	108
	Responder n (%) [2]	65 (63)	46 (43)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169			
	<u>Odds Ratio</u>	0,43	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 0,76)	
	p-Wert	0,003	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-19,91	
	95% Konfidenzintervall	(-33,08; -6,73)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 0,89)	
	p-Wert	0,004	
GOLD Stufe ≤II			
	n [1]	102	91
	Responder n (%) [2]	56 (55)	37 (41)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD Kriterien	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	<u>Odds Ratio</u>	0,53
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,96)
	p-Wert	0,036
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-14,24
	95% Konfidenzintervall	(-28,21; -0,27)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,74
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,00)
	p-Wert	0,061
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)	
	p-Wert [3]	0,926
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) ≥100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III		
n [1]	107	109
Responder n (%) [2]	62 (58)	50 (46)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169	
	<u>Odds Ratio</u>	0,61
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 1,05)
	p-Wert	0,073
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-12,07
	95% Konfidenzintervall	(-25,30; 1,16)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,79
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 1,03)
	p-Wert	0,079
GOLD Stufe ≤II		
n [1]	104	103

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD Kriterien		
	Responder n (%) [2]	53 (51)	48 (47)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,83	
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,44)	
	p-Wert	0,504	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-4,36	
	95% Konfidenzintervall	(-17,97; 9,25)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,91	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,21)	
	p-Wert	0,579	
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
	p-Wert [3]	0,869	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region		
	Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt		
	[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) ≥100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)		
	[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III			
	n [1]	262	253
	Responder n (%) [2]	154 (59)	102 (40)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,46	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 0,66)	
	p-Wert	<0,001	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-18,46	
	95% Konfidenzintervall	(-26,95; -9,97)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 0,82)	
	p-Wert	<0,001	
GOLD Stufe ≤II			
	n [1]	191	196

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD Kriterien	
	Responder n (%) [2]	121 (63) 90 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,47
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 0,72)
	p-Wert	<0,001
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-17,43
	95% Konfidenzintervall	(-27,20; -7,67)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 0,87)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
	p-Wert [3]	0,955
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region	
	Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
	[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) ≥100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)	
	[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.299, Tab. 520.310; Tab. 520.20, ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.370, Tab. 520.381; Tab. 520.127 ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.441, Tab. 520.452; Tab. 520.234		

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe ≥III ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe ≤II ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (⁽³¹⁾Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterien (GOLD Stufe \geq III; GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

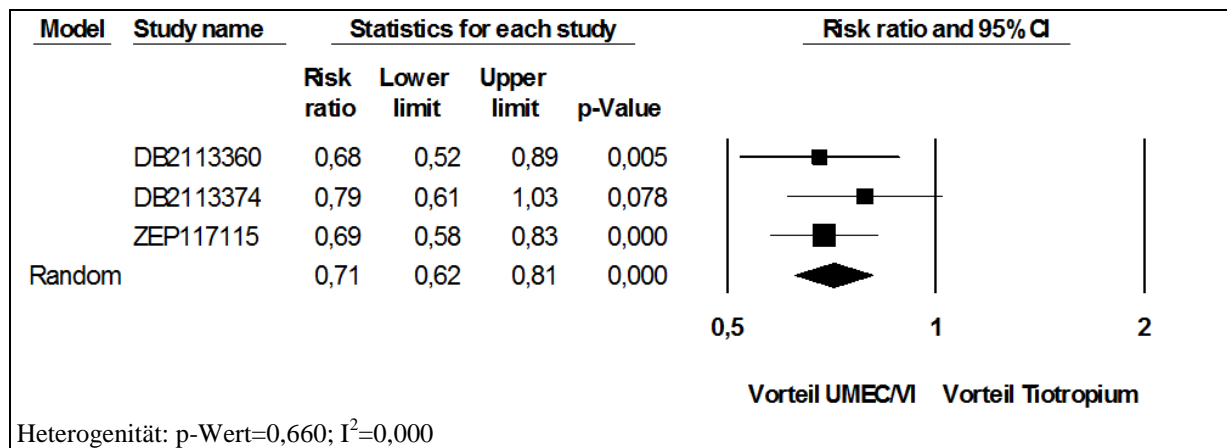


Abbildung 4-132: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – GOLD Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

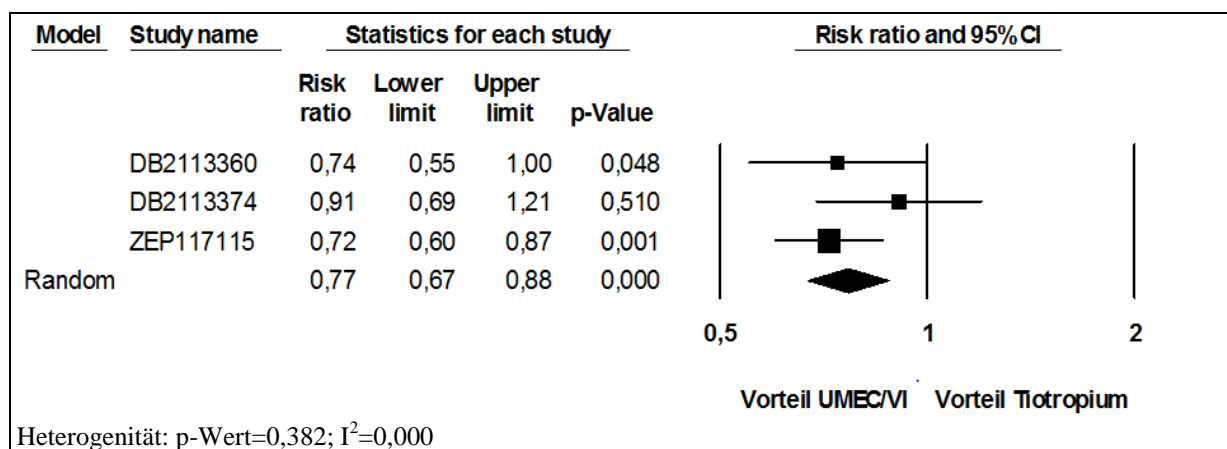


Abbildung 4-133: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für beide Subgruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,71 [95 % KI (0,62; 0,81)].

Für die Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,77 [95 % KI (0,67; 0,88)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.6.5 Endpunkt: FEV₁ Responder – nach ICS-Gebrauch

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 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ Responder – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
ICS-Gebrauch		
	n [1]	93
	Responder n (%) [2]	55 (59)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,52
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,94)
	p-Wert	0,030
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-15,05
	95% Konfidenzintervall	(-29,25; -0,85)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,75
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 0,99)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	p-Wert	0,056
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	114
	Responder n (%) [2]	66 (58)
	108	42 (39)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,44
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 0,76)
	p-Wert	0,003
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-19,01
	95% Konfidenzintervall	(-31,92; -6,10)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,67
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 0,89)
	p-Wert	0,005
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,786
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	215	215
	Population	ITT
	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
	n [1]	100
	Responder n (%) [2]	56 (56)
	114	57 (50)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,76
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,31)
	p-Wert	0,331
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,00
	95% Konfidenzintervall	(-19,38; 7,38)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,89

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,15)
	p-Wert	0,412
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	112
	Responder n (%) [2]	60 (54)
	99	41 (41)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,60
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,05)
	p-Wert	0,073
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-12,16
	95% Konfidenzintervall	(-25,55; 1,24)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,77
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,03)
	p-Wert	0,097
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,559
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region	
	Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
	[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) \geq 100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)	
	[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	451	451
	Population	ITT
	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
	n [1]	247
	Responder n (%) [2]	142 (57)
	235	97 (41)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,51
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 0,74)
	p-Wert	<0,001
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-16,21
	95% Konfidenzintervall	(-25,02; -7,40)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,72

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 0,87)
	p-Wert	<0,001
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	206 214
	Responder n (%) [2]	133 (65) 95 (44)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,41
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 0,61)
	p-Wert	<0,001
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-20,17
	95% Konfidenzintervall	(-29,50; -10,84)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,69
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 0,82)
	p-Wert	<0,001
Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,465
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) \geq 100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1) [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.297, Tab. 520.308, Tab. 520.20; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.368, Tab. 520.379, Tab. 520.127; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.439, Tab. 520.450, Tab. 520.234		

In der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in den Studien DB2113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

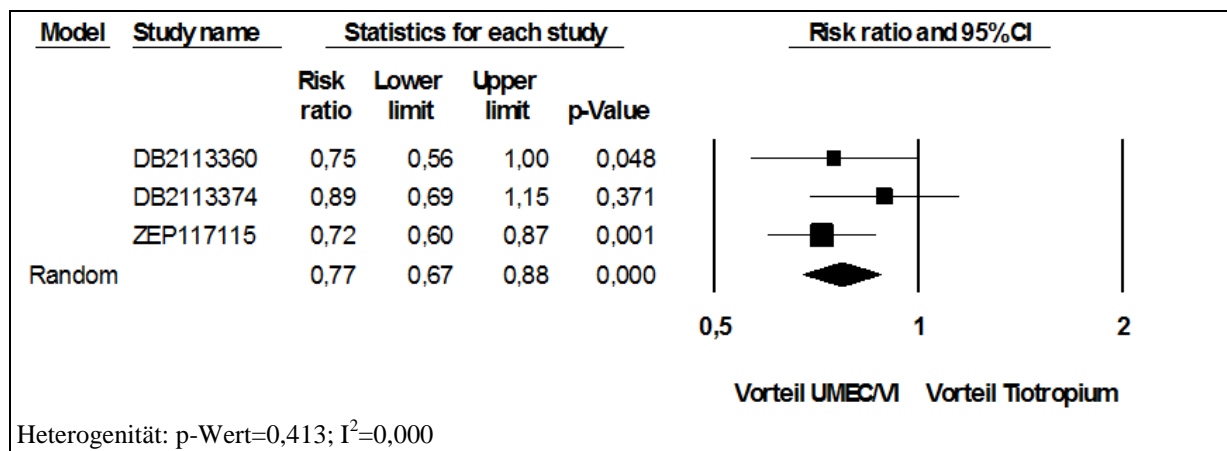


Abbildung 4-134: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

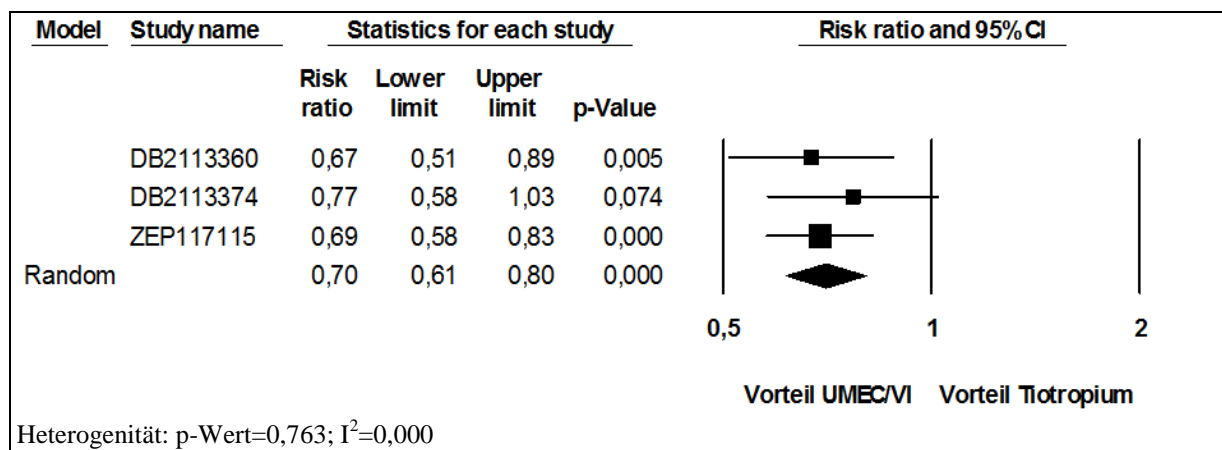


Abbildung 4-135: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für beide Subgruppen statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,77 [95 % KI (0,67; 0,88)].

Für die Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,70 [95 % KI (0,61; 0,80)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.6.6 Endpunkt: FEV₁ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

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 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV₁ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für FEV ₁ Responder – nach GOLD
--------	---

Kriterien und ICS-Gebrauch		
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch		
n [1]	48	33
Responder n (%) [2]	27 (56)	15 (45)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,63	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,57)	
p-Wert	0,316	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-10,80	
95% Konfidenzintervall	(-32,83; 11,24)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,81	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,27)	
p-Wert	0,373	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	54	58
Responder n (%) [2]	29 (54)	22 (38)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,49	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 1,07)	
p-Wert	0,073	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-15,77	
95% Konfidenzintervall	(-34,02; 2,47)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,07)	
p-Wert	0,129	
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch		
n [1]	45	59
Responder n (%) [2]	28 (62)	26 (44)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 1,08)	
p-Wert	0,076	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-18,15	
95% Konfidenzintervall	(-37,16; 0,85)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,71	

	95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,02)
	p-Wert	0,077
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	59 49
	Responder n (%) [2]	37 (63) 20 (41)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,40
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,87)
	p-Wert	0,021
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-21,90
	95% Konfidenzintervall	(-40,38; -3,41)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,65
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 0,96)
	p-Wert	0,033
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,897
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region Relatives Risiko, absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV ₁ (Talspiegel) \geq 100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1) [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217 215
	Population	ITT ITT
GOLD Stufe \leqII und ICS-Gebrauch		
	n [1]	37 48
	Responder n (%) [2]	17 (46) 26 (54)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	1,39
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 3,32)
	p-Wert	0,461
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	8,22
	95% Konfidenzintervall	(-13,15; 29,59)

<u>Relatives Risiko</u>	1,18	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,82)	
p-Wert	0,515	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	67	55
Responder n (%) [2]	36 (54)	22 (40)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,60	
95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,26)	
p-Wert	0,177	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-13,73	
95% Konfidenzintervall	(-31,34; 3,88)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,74	
95% Konfidenzintervall	(0,50; 1,10)	
p-Wert	0,148	
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch		
n [1]	62	66
Responder n (%) [2]	38 (61)	31 (47)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,54	
95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,10)	
p-Wert	0,089	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-14,32	
95% Konfidenzintervall	(-31,41; 2,77)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,06)	
p-Wert	0,114	
GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	45	43
Responder n (%) [2]	24 (53)	19 (44)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,54)	
p-Wert	0,334	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-9,15	
95% Konfidenzintervall	(-29,95; 11,66)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,83	

	95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,28)
	p-Wert	0,404
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
	p-Wert [3]	0,847
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region</p> <p>Relatives Risiko, absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
GOLD Stufe \leqII und ICS-Gebrauch		
	n [1]	78
	Responder n (%) [2]	46 (59)
	80	37 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,56
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,06)
	p-Wert	0,075
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-12,72
	95% Konfidenzintervall	(-28,17; 2,72)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,78
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,06)
	p-Wert	0,115
GOLD Stufe \leqII und Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	113
	Responder n (%) [2]	75 (66)
	116	53 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	<u>Odds Ratio</u>	0,40
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 0,71)
	p-Wert	0,001
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-20,68
	95% Konfidenzintervall	(-33,25; -8,11)

<u>Relatives Risiko</u>	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 0,87)	
p-Wert	0,002	
GOLD Stufe \geqIII und ICS-Gebrauch		
n (%) [1]	169	155
Responder n (%) [2]	96 (57)	60 (39)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,74)	
p-Wert	0,001	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-18,10	
95% Konfidenzintervall	(-28,80; -7,39)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 0,86)	
p-Wert	0,001	
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
n (%) [1]	93	98
Responder n (%) [2]	58 (62)	42 (43)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
<u>Odds Ratio</u>	0,41	
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,74)	
p-Wert	0,003	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-19,51	
95% Konfidenzintervall	(-33,40; -5,62)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 0,91)	
p-Wert	0,009	
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
p-Wert [3]	0,866	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1), Raucherstatus, Geografische Region</p> <p>Relatives Risiko, absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) \geq100ml gegenüber der Baseline (Mittelwert der zwei Beobachtungen zum Zeitpunkt 30 und 5 Minuten vor Medikation an Studientag 1)</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und</p>	

Medikation
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.302, Tab 520.303, Tab 520.313, (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.373, Tab.520.374, Tab 520.384, (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab.520.444, Tab 520.445, Tab 520.455

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes FEV₁ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der FEV₁ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich in den Studien DB113360 und ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt FEV₁ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-

Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360 und DB2113374 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

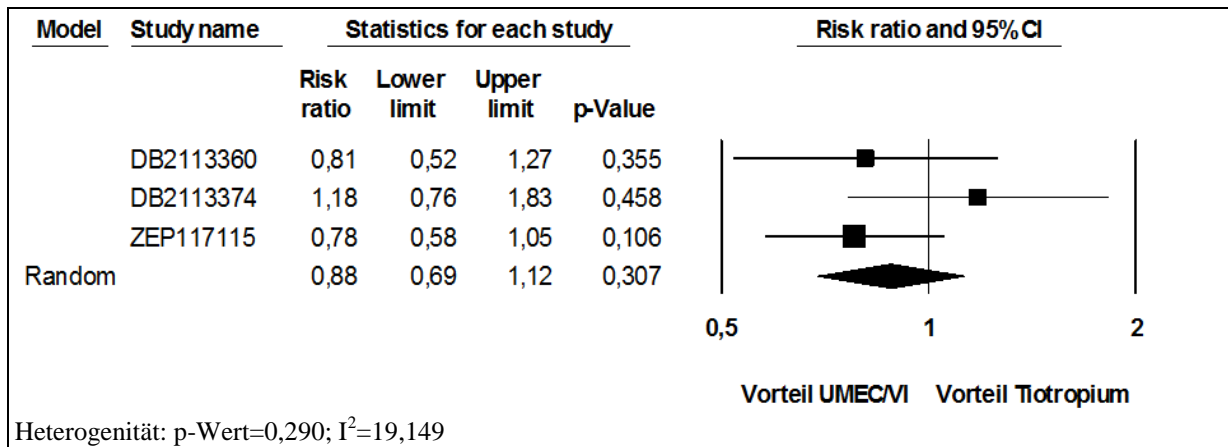


Abbildung 4-136: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

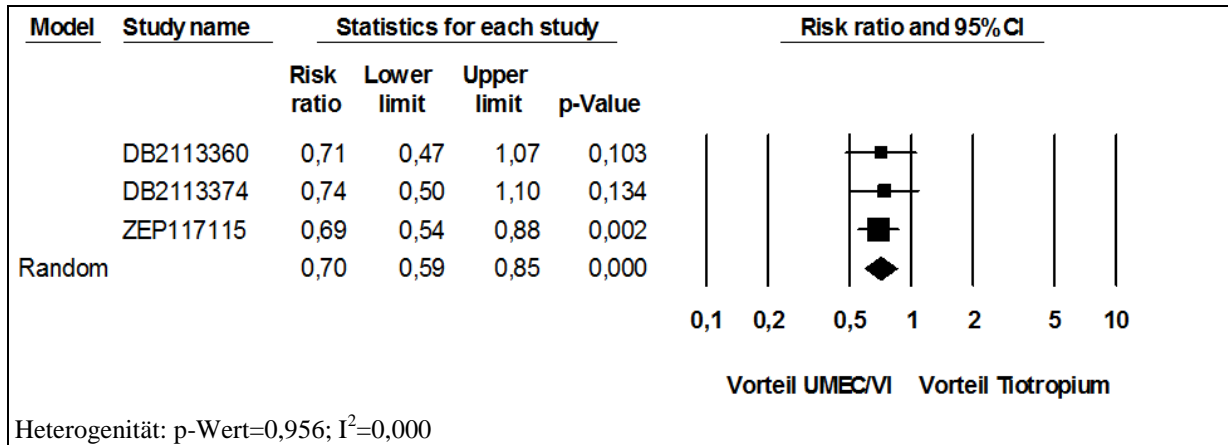


Abbildung 4-137: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

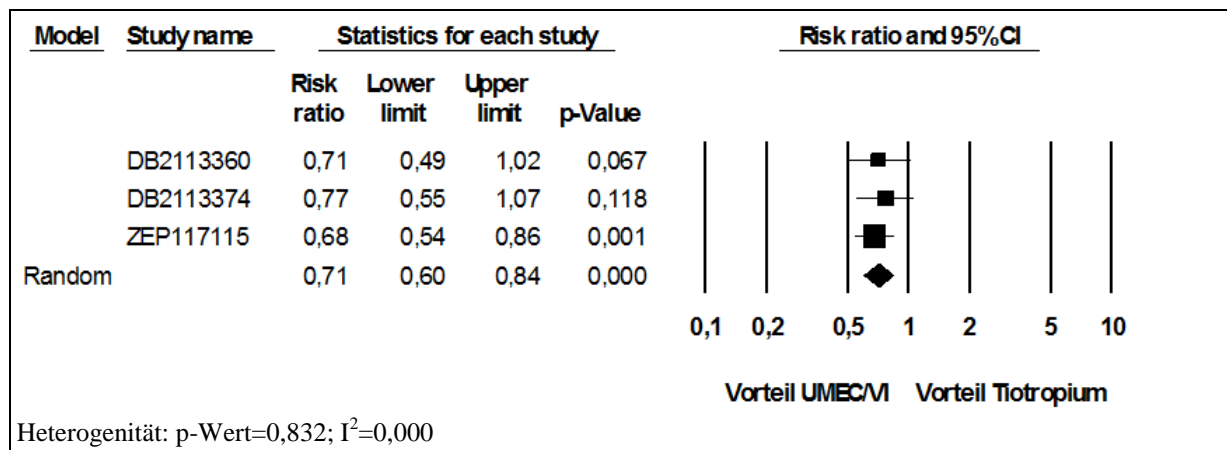


Abbildung 4-138: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

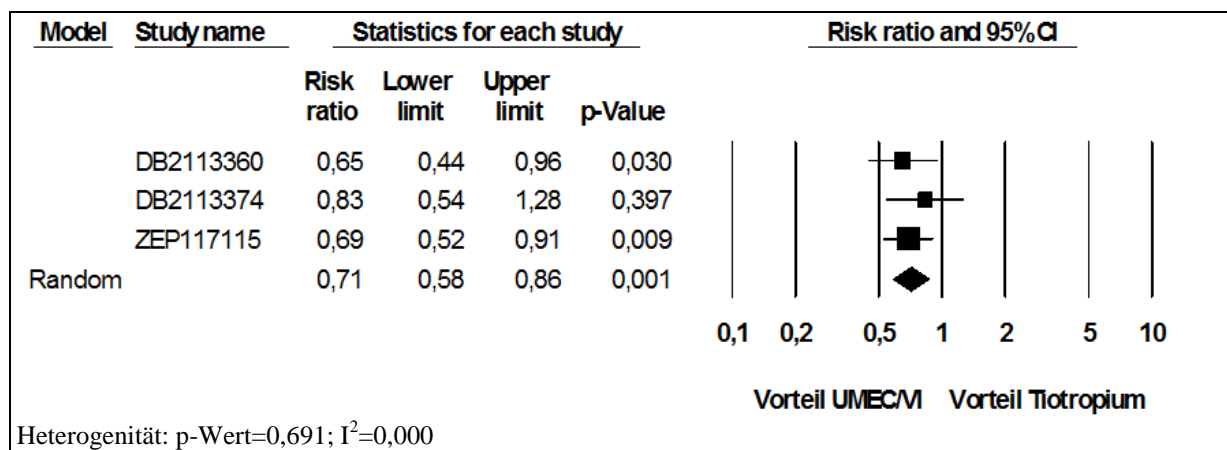


Abbildung 4-139: Meta-Analyse für FEV₁ Responder – GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in allen vier Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für alle vier Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für die Subgruppe „GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch“ statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich FEV₁ Responder für diese Subgruppe.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von FEV₁ Responder ist für die Subgruppen „GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch“, „GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch“ und „GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch“ statistisch signifikant (p<0,05) zugunsten von UMEC/VI 65,5/25.

Für die Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ohne ICS-Gebrauch beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,70 [95 % KI (0,59; 0,85)].

Für die Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,71 [95 % KI (0,60; 0,84)].

Für die Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch beträgt das aus der Meta-Analyse resultierende relative Risiko 0,71 [95 % KI (0,58; 0,86)].

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.7 Endpunkt: SGRQ – RCT

Für den Endpunkt SGRQ wurden keine Subgruppenanalysen nach Schweregrad der Erkrankung angegeben, da diese Subgruppen bereits durch den Endpunkt SGRQ Responder adäquat abgedeckt werden. Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden Subgruppenanalysen nach GOLD Kriterien, ICS-Gebrauch und GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch durchgeführt.

4.3.1.3.2.7.1 Endpunkt: SGRQ – nach Alter

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 der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Alter	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
<65 Jahre		
	n [1]	112
	LS-Mittelwert (SE)	44,04 (1,402)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-4,02; 4,01)
	p-Wert	0,998
\geq65 Jahre		
	n [1]	81

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Alter	
	LS-Mittelwert (SE)	41,28 (1,456) 39,60 (1,467)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	1,68
	95% Konfidenzintervall	(-0,238; 5,74)
	p-Wert	0,417
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [3]	0,683
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte mit MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217 215
	Population	ITT ITT
<65 Jahre		
	n [1]	95 89
	LS-Mittelwert (SE)	41,40 (1,439) 41,43 (1,483)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	-0,03
	95% Konfidenzintervall	(-4,10; 4,04)
	p-Wert	0,988
≥65 Jahre		
	n [1]	95 101
	LS-Mittelwert (SE)	37,08 (1,343) 37,09 (1,229)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	Differenz [2]	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-3,59; 3,57)
	p-Wert	0,994
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert [3]	0,695
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Alter	
	Zeitpunkte mit MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
n [1]	272	252
LS-Mittelwert (SE)	43,29 (0,653)	45,36 (0,681)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	-2,06	
95% Konfidenzintervall	(-3,92; -0,21)	
p-Wert	0,029	
≥65 Jahre		
n [1]	173	178
LS-Mittelwert (SE)	38,38 (0,924)	40,71 (0,906)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	-2,33	
95% Konfidenzintervall	(-4,88; 0,22)	
p-Wert	0,073	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert [3]	0,783	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte mit MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: ²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.92, Tab. 520.101; ³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.199, Tab. 520.208; ³⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.276, 520.285		

In allen drei Studien besteht in der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine höhere Verbesserung des SGRQs. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des SGRQs in der Studie DB2113360 und eine höhere Verbesserung in den Studien DB2113374 und ZEP117115. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ ergab für beide Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

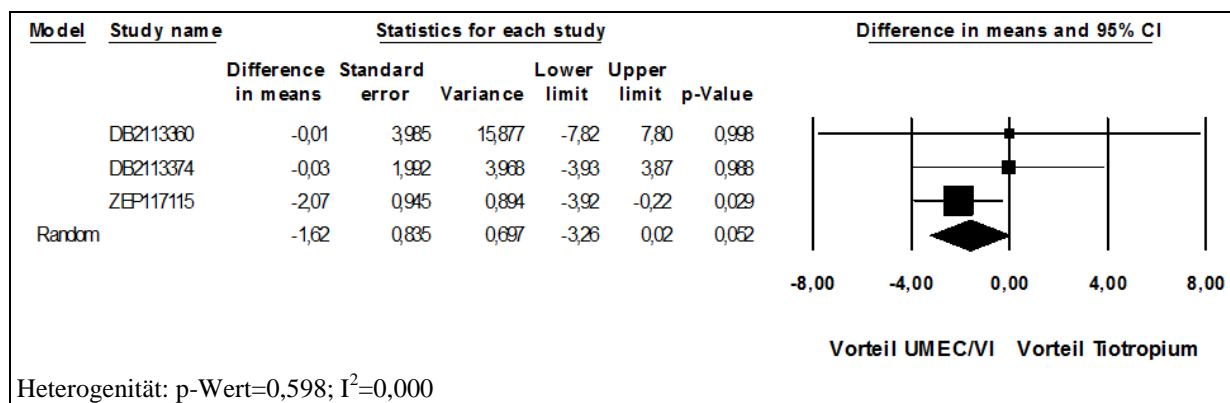


Abbildung 4-140: Meta-Analyse für SGRQ - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz

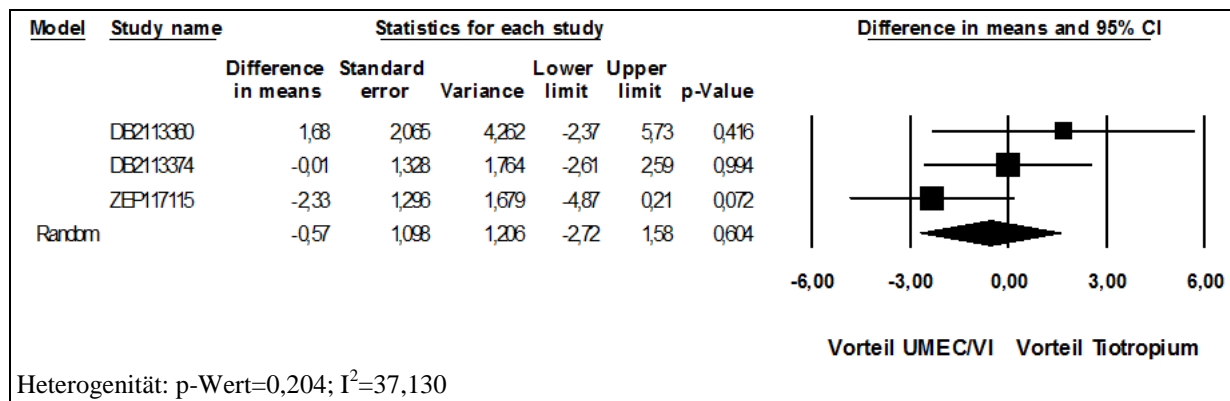


Abbildung 4-141: Meta-Analyse für SGRQ - ≥ 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.7.2 Endpunkt: SGRQ – nach Geschlecht

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 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Männlich		
	n [1]	135
	LS-Mittelwert (SE)	41,62 (1,208)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Geschlecht	
	Differenz [2]	1,09
	95% Konfidenzintervall	(-2,37; 4,54)
	p-Wert	0,538
Weiblich		
	n [1]	58
	LS-Mittelwert (SE)	45,85 (1,893)
		45,52 (1,858)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,33
	95% Konfidenzintervall	(-4,90; 5,56)
	p-Wert	0,901
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
	p-Wert [3]	0,917
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM	
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte	
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	Population	ITT
		215
		ITT
Männlich		
	n [1]	120
	LS-Mittelwert (SE)	38,76 (1,150)
		38,33 (1,064)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,43
	95% Konfidenzintervall	(-2,65; 3,51)
	p-Wert	0,786
Weiblich		
	n [1]	70
	LS-Mittelwert (SE)	40,65 (1,843)
		41,01 (1,978)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	-0,36
	95% Konfidenzintervall	(-5,70; 4,98)
	p-Wert	0,894
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Geschlecht	
	p-Wert [3]	0,840
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	304	291
LS-Mittelwert (SE)	39,72 (0,631)	42,61 (0,650)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	-2,89	
95% Konfidenzintervall	(-4,67; .1,10)	
p-Wert	0,002	
Weiblich		
n [1]	141	139
LS-Mittelwert (SE)	44,89 (1,024)	45,34 (1,015)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
Differenz [2]	-0,45	
95% Konfidenzintervall	(-3,30; 2,39)	
p-Wert	0,753	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,627	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, geografische Region, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.93, Tab. 520.101; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.200, Tab. 520.208; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.277, Tab. 520.285;		

In der Gruppe der männlichen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des SGRQs in den Studien DB2113360 und DB2113374 und eine höhere Verbesserung in der Studie ZEP117115. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des SGRQs in der Studie DB2113360 und eine höhere Verbesserung in den Studien DB2113374 und ZEP117115. Es zeigte sich in allen drei Studien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

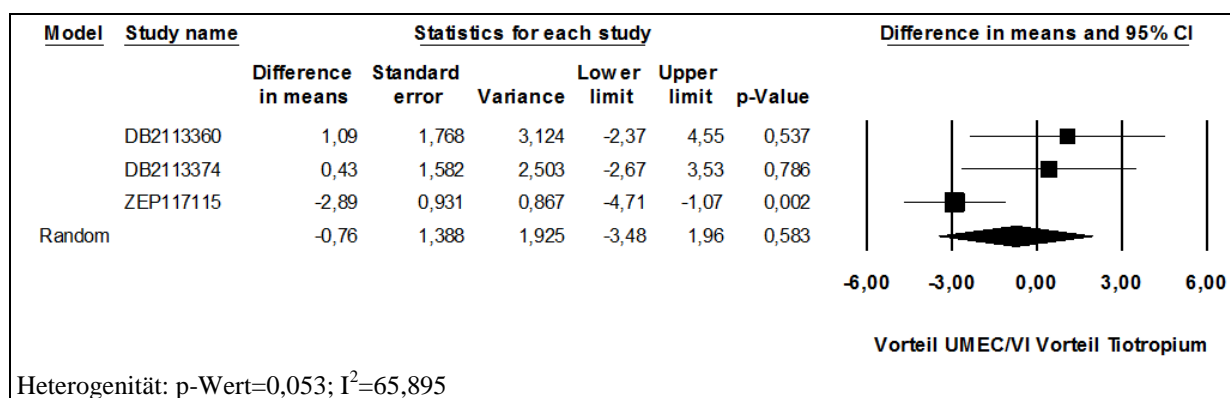


Abbildung 4-142: Meta-Analyse für SGRQ - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz

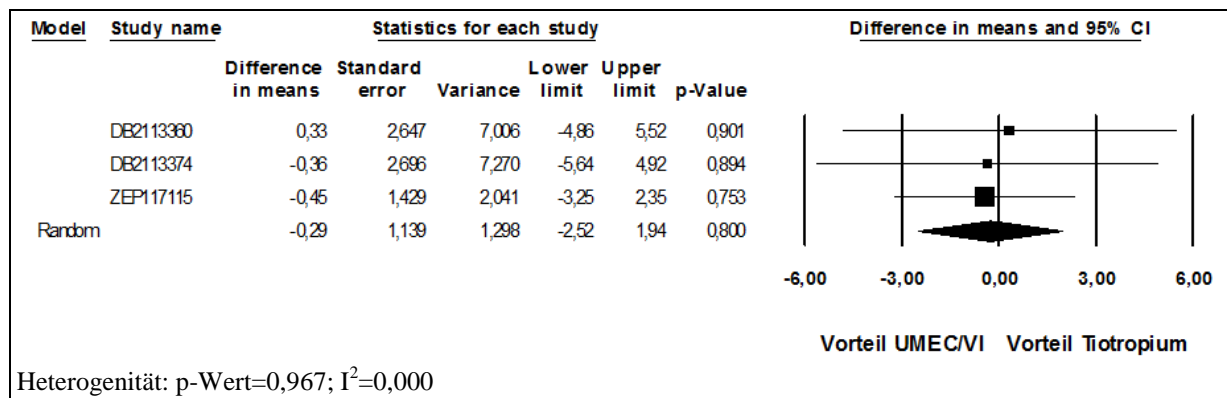


Abbildung 4-143: Meta-Analyse für SGRQ - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als substantielle eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für diese Subgruppe als nicht sinnvoll erachtet. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „Weiblich“ als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen für die Subgruppe „Weiblich“ zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „Weiblich“.

4.3.1.3.2.7.3 Endpunkt: SGRQ – nach Region

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 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Region	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Deutschland		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Region		
	n [1]	33	30
	LS-Mittelwert (SE)	39,89 (1,972)	42,83 (2,072)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	-2,94	
	95% Konfidenzintervall	(-8,62; 2,74)	
	p-Wert	0,308	
Nicht Deutschland			
	n [1]	160	148
	LS-Mittelwert (SE)	43,58 (1,157)	41,91 (1,194)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	1,67	
	95% Konfidenzintervall	(-1,60; 4,93)	
	p-Wert	0,317	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert [3]	0,560	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM		
	[2] Differenz der LS-Mittelwerte		
	[3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n [1]	26	29
	LS-Mittelwert (SE)	41,86 (2,159)	40,95 (2,018)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(-4,95; 6,78)	
	p-Wert	0,757	
Nicht Deutschland			
	n [1]	164	161
	LS-Mittelwert (SE)	38,70 (1,106)	39,06 (1,083)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	Differenz [2]	-0,36	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ – nach Region	
	95% Konfidenzintervall	(-3,40; 2,68)
	p-Wert	0,815
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)	
	p-Wert [3]	0,356
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	58	63
LS-Mittelwert (SE)	40,96 (1,377)	45,20 (1,327)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
Differenz [2]	-4,24	
95% Konfidenzintervall	(-8,03; -0,44)	
p-Wert	0,029	
Nicht Deutschland		
n [1]	387	367
LS-Mittelwert (SE)	41,43 (0,587)	43,15 (0,603)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
Differenz [2]	-1,72	
95% Konfidenzintervall	(-3,37; -0,07)	
p-Wert	0,041	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)	
p-Wert [3]	0,717	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation . [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [2] Differenz der LS-Mittelwerte [3] Obiges MMRM wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: ⁽²⁹⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.95, Tab. 520.101; ⁽³⁰⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.202, Tab. 520.208; ⁽⁵⁶⁾ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.279, Tab. 520.285		

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine höhere Verbesserung des SGRQs in den Studien DB2113360 und ZEP117115 und eine geringere Verbesserung in der Studie DB2113374. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten besteht unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium eine geringere Verbesserung des SGRQs in der Studie DB2113360 und eine höhere Verbesserung in den Studien DB2113374 und ZEP117115. Es zeigte sich in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ ergab für beide Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde die Mittelwertdifferenz verwendet.

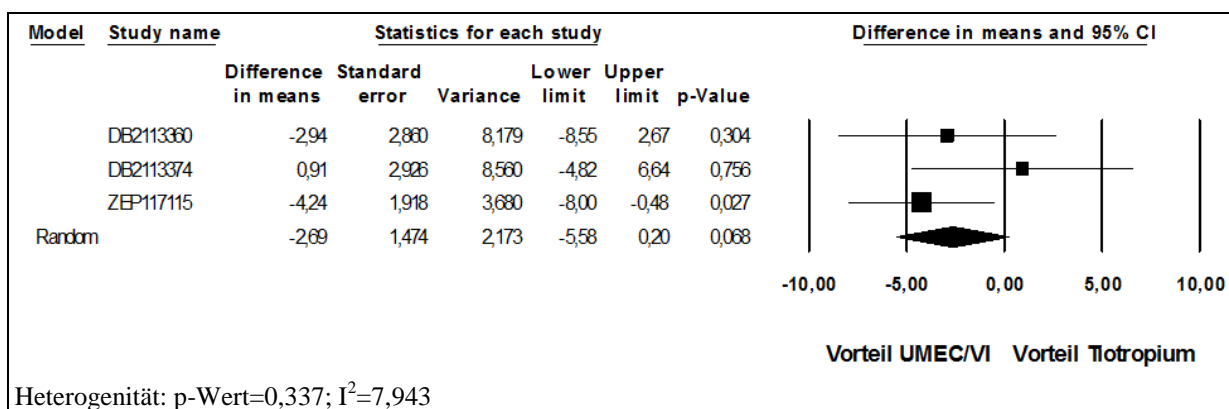


Abbildung 4-144: Meta-Analyse für SGRQ - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz

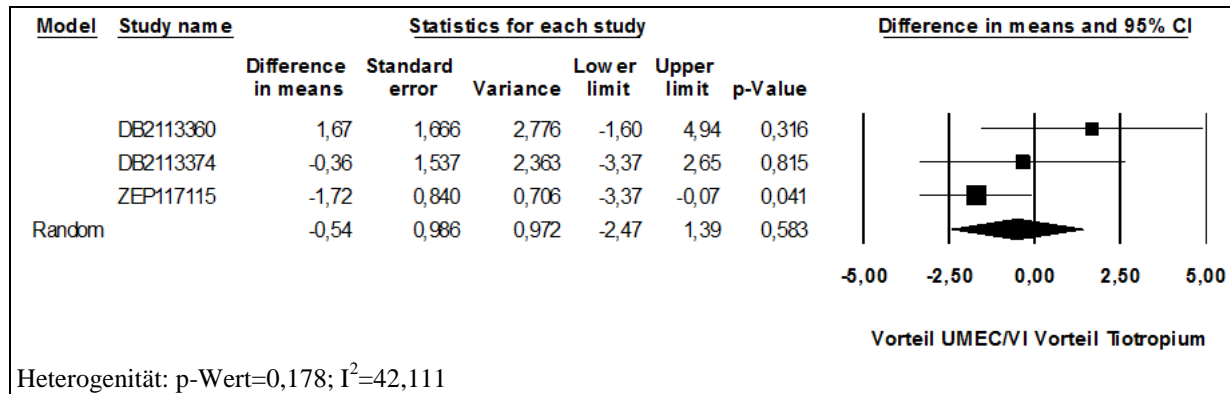


Abbildung 4-145: Meta-Analyse für SGRQ – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertsdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ ist für beide Subgruppen statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.7.4 Endpunkt: SGRQ Responder – nach Alter

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 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	
	207	203

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter	
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
<65 Jahre		
	n [1]	112 97
	Responder n (%) [2]	56 (50) 47 (48)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,93
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,63)
	p-Wert	0,792
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,55
	95% Konfidenzintervall	(-15,14; 12,04)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,97
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,28)
	p-Wert	0,890
≥65 Jahre		
	n [1]	81 81
	Responder n (%) [2]	38 (47) 45 (56)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	1,42
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 2,65)
	p-Wert	0,272
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	9,21
	95% Konfidenzintervall	(-6,07; 24,50)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,20
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,62)
	p-Wert	0,274
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,633
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217 215
	Population	ITT ITT

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter	
<65 Jahre		
n [1]	95	89
Responder n (%) [2]	55 (58)	49 (55)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,96	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,75)	
p-Wert	0,902	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-2,84	
95% Konfidenzintervall	(-17,17; 11,49)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,95	
95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,23)	
p-Wert	0,767	
≥65 Jahre		
n [1]	95	101
Responder n (%) [2]	48 (51)	55 (54)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,14	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 2,04)	
p-Wert	0,653	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	4,46	
95% Konfidenzintervall	(-9,49; 18,40)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,42)	
p-Wert	0,570	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert [3]	0,824	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Alter		
	n [1]	272	252
	Responder n (%) [2]	148 (54)	126 (50)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,16)	
	p-Wert	0,260	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-4,41	
	95% Konfidenzintervall	(-12,96; 4,14)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,08)	
	p-Wert	0,336	
≥65 Jahre			
	n [1]	173	178
	Responder n (%) [2]	89 (51)	70 (39)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 0,91)	
	p-Wert	0,017	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-12,12	
	95% Konfidenzintervall	(-22,46; -1,78)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,76	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 0,96)	
	p-Wert	0,025	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert [3]	0,279	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region.</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>		
<p>Quellen: ²⁹GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.338, Tab. 520.349; Tab. 520.347; ³⁰GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.409, Tab. 520.420, Tab. 520.418; ⁵⁶GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.459, Tab. 520.470, Tab. 520.468</p>			

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360, DB2113374 und ZEP117115 höher. Hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder zeigte sich in dieser

Altersgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und DB2113374 niedriger und in der Studie ZEP117115 höher. Hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder zeigte sich in diese Altersgruppe in der Studie ZEP117115 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

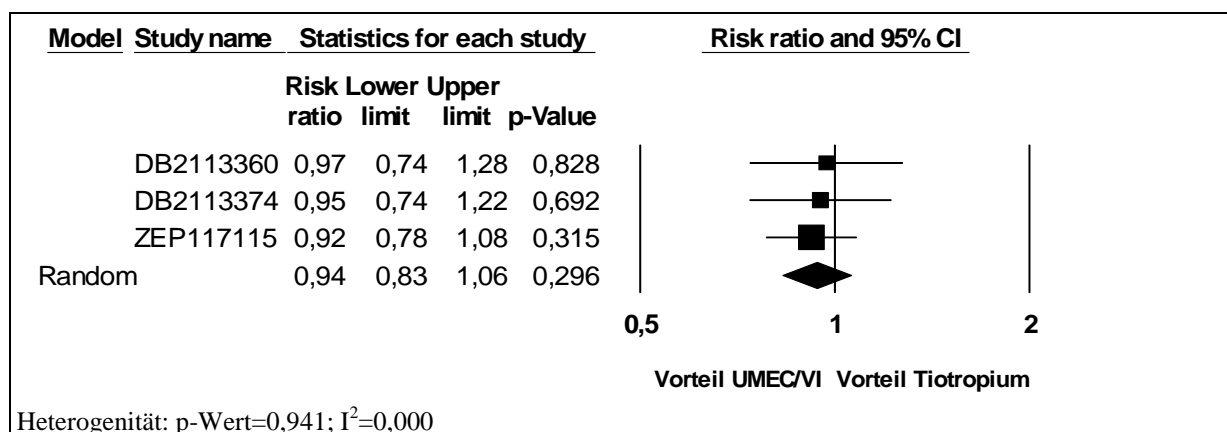


Abbildung 4-146: Meta-Analyse für SGRQ Responder – <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

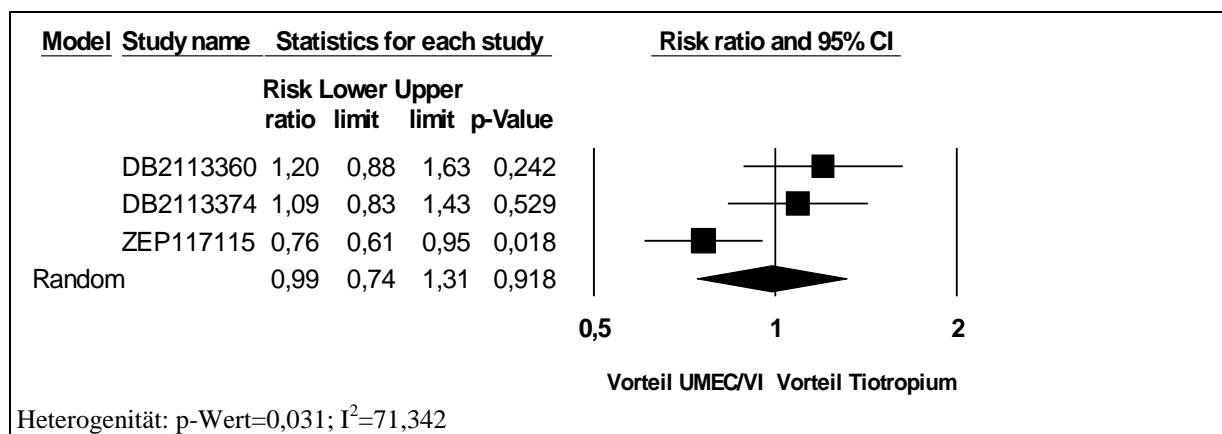


Abbildung 4-147: Meta-Analyse für SGRQ Responder – ≥ 65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „ <65 Jahre“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „ ≥ 65 Jahre“ wird als substanziell eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für diese Subgruppe als nicht sinnvoll erachtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen für die Subgruppe „ <65 Jahre“ zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ Responder ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ Responder für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „ <65 Jahre“.

4.3.1.3.2.7.5 Endpunkt: SGRQ Responder – nach Geschlecht

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 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Geschlecht	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
	N	207
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688
Männlich		

n [1]	135	120
Responder n (%) [2]	65 (48)	64 (53)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,25	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 2,07)	
p-Wert	0,380	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,54	
95% Konfidenzintervall	(-6,71; 17,79)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,12	
95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,42)	
p-Wert	0,384	
Weiblich		
n [1]	58	58
Responder n (%) [2]	29 (50)	28 (48)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,94	
95% Konfidenzintervall	(0,44; 2,03)	
p-Wert	0,883	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,72	
95% Konfidenzintervall	(-19,92; 16,47)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,97	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,40)	
p-Wert	1,000	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,456	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
N [1]	120	134
Responder n (%) [2]	65 (54)	71 (53)

Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,92	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,53)	
p-Wert	0,750	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,18	
95% Konfidenzintervall	(-13,47; 11,10)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,98	
95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,23)	
p-Wert	0,900	
Weiblich		
n [1]	70	56
Responder n (%) [2]	38 (54)	33 (59)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,35	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 2,83)	
p-Wert	0,424	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,41	
95% Konfidenzintervall	(-11,93; 22,75)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,10	
95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,50)	
p-Wert	0,592	
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)		
p-Wert [3]	0,795	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Männlich		
n [1]	304	291
Responder n(%) [2]	172 (57)	133 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,63	

95% Konfidenzintervall	(0,46; 0,88)
p-Wert	0,007
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-10,87
95% Konfidenzintervall	(-18,86; -2,89)
<u>Relatives Risiko</u>	0,81
95% Konfidenzintervall	(0,69; 0,95)
p-Wert	0,009
Weiblich	
n [1]	141
Responder n (%) [2]	65 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
<u>Odds Ratio</u>	0,99
95% Konfidenzintervall	(0,61; 1,60)
p-Wert	0,959
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,78
95% Konfidenzintervall	(-12,45; 10,89)
<u>Relatives Risiko</u>	0,98
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,27)
p-Wert	0,905
Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
p-Wert [3]	0,155
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.339, Tab. 520.350, Tab. 520.347; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.410, Tab. 520.421, Tab. 520.418; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.460, Tab. 520.471; Tab. 520.468;	

In der Gruppe der männlichen Patienten ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in den Studien DB2113374 und ZEP117115 höher. In der Studie ZEP117115 zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der weiblichen Patienten ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und ZEP117115 höher und in

der Studie DB113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für die Studien DB2113360 und DB2113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt FEV₁ Responder ergab für die Studie ZEP117115 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

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

Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

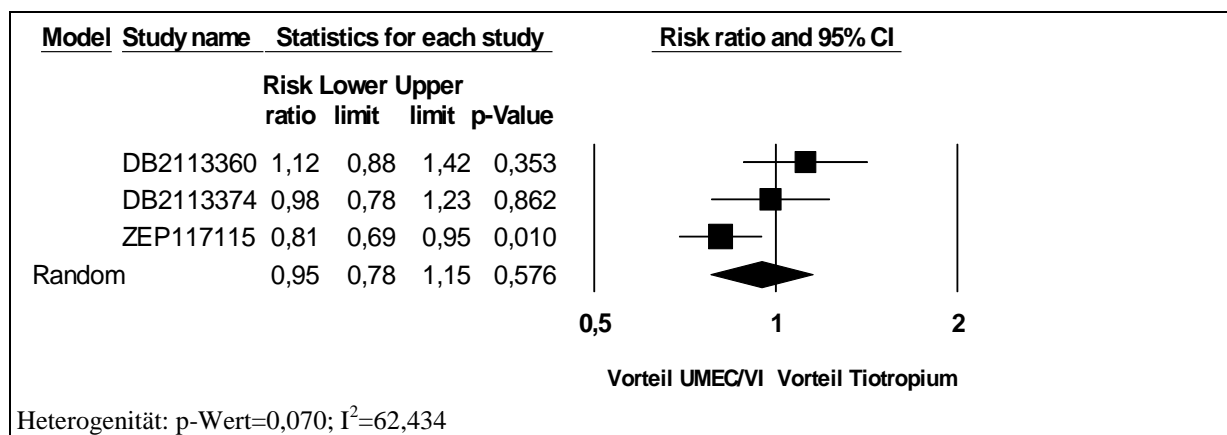


Abbildung 4-148: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

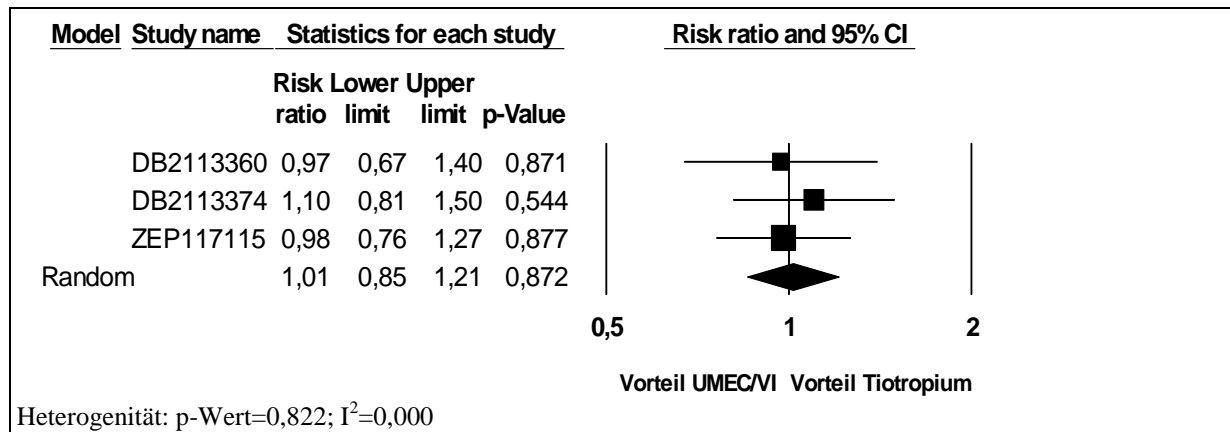


Abbildung 4-149: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als substanziell eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für die Subgruppe „Männlich“ als nicht sinnvoll erachtet. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Weiblich“ wird als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen für die Subgruppe “Weiblich” zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ Responder ist statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ Responder für diese Subgruppe

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „Weiblich“.

4.3.1.3.2.7.6 Endpunkt: SGRQ Responder – nach Region

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 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach Region		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
Deutschland			
	n [1]	33	30
	Responder n (%) [2]	14 (42)	10 (33)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	<u>Odds Ratio</u>	0,61	
	95% Konfidenzintervall	(0,21, 1,75)	
	p-Wert	0,362	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-9,09	
	95% Konfidenzintervall	(-32,94; 14,76)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,79	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,50)	
	p-Wert	0,604	
Nicht Deutschland			
	n [1]	160	148
	Responder n (%) [2]	80 (50)	82 (55)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	<u>Odds Ratio</u>	1,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,82; 2,04)	
	p-Wert	0,265	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,72	
	95% Konfidenzintervall	(-5,41; 16,84)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 1,38)	
	p-Wert	0,362	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)			
	p-Wert	0,460	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		

DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	26	29
Responder n (%) [2]	12 (46)	15 (52)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,26	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 3,65)	
p-Wert	0,672	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,57	
95% Konfidenzintervall	(-20,85; 31,99)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,12	
95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,93)	
p-Wert	0,789	
Nicht Deutschland		
n [1]	164	161
Responder n (%) [2]	91 (55)	89 (55)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,56)	
p-Wert	0,995	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,13	
95% Konfidenzintervall	(-10,67; 10,92)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,82; 1,22)	
p-Wert	1,000	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert [3]	0,495	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus.</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
ZEP117115		
N	454	451

Population	ITT	ITT
Deutschland		
n [1]	58	63
Responder n (%) [2]	29 (50)	23 (37)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,57	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,19)	
p-Wert	0,135	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-13,49	
95% Konfidenzintervall	(-31,01; 4,03)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,73	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,11)	
p-Wert	0,146	
Nicht Deutschland		
n [1]	387	367
Responder n (%) [2]	208 (54)	173 (47)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,76	
95% Konfidenzintervall	(0,57; 1,02)	
p-Wert	0,065	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,61	
95% Konfidenzintervall	(-13,73; 0,52)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,01)	
p-Wert	0,080	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert [3]	0,459	
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus.</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
<p>Quellen: ⁽²⁹⁾GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.340, Tab. 520.351, Tab. 520.347; ⁽³⁰⁾GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.411, Tab. 520.422, Tab. 520.418 ; ⁽³⁰⁾GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.461, Tab. 520.472, Tab. 520.468</p>		

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB2113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger, in der Studie DB113374 fast identisch und in der Studie ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von UMEC/VI 62,5/25.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

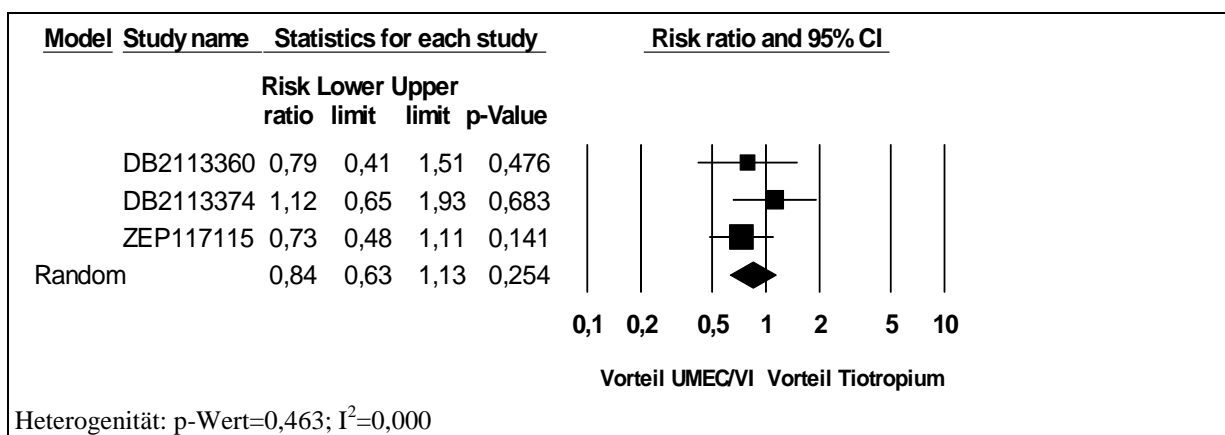


Abbildung 4-150: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

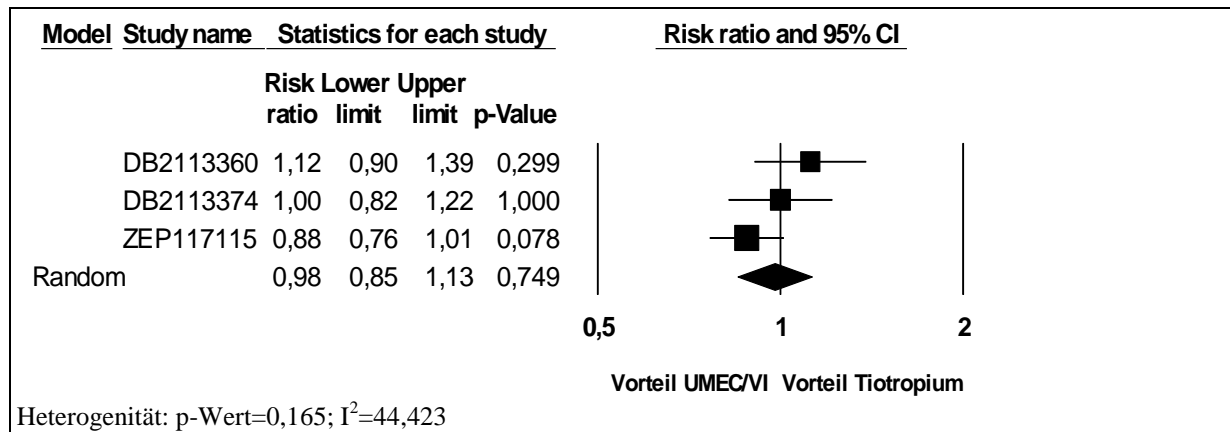


Abbildung 4-151: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ wird als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ Responder statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.7.7 Endpunkt: SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien

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 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe \geqIII			
	n [1]	100	97
	Responder n (%) [2]	50 (50)	47 (48)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,62)	
	p-Wert	0,779	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,55	
	95% Konfidenzintervall	(-15,51; 12,42)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,29)	
	p-Wert	0,887	
GOLD Stufe \leqII			
	n [1]	93	80
	Responder n (%) [2]	44 (47)	45 (56)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	1,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 3,30)	
	p-Wert	0,088	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	9,44	
	95% Konfidenzintervall	(-5,39; 24,27)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 1,61)	
	p-Wert	0,227	
	Interaktionstest (GOLD Stufe \leqII vs. GOLD Stufe \geqIII)		
	p-Wert [3]	0,578	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien		
	Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation		
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III			
	n [3]	99	93
	Responder n (%) [2]	57 (58)	54 (58)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	<u>Odds Ratio</u>	1,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,84)	
	p-Wert	0,919	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,49	
	95% Konfidenzintervall	(-13,49; 14,47)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,01	
	95% Konfidenzintervall	(0,79, 1,28)	
	p-Wert	1,000	
GOLD Stufe ≤II			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
	n [1]	90	96
	Responder n (%) [2]	45 (50)	50 (52)
	<u>Odds Ratio</u>	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 2,05)	
	p-Wert	0,717	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Absolute Risiko Reduktion (%)			
	n [3]	91	96
	Responder n (%) [2]	45 (49)	50 (52)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	2,63	
	95% Konfidenzintervall	(-11,70; 16,96)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,05	
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,40)	
	p-Wert	0,771	
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)			
	p-Wert [4]	0,710	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien	
	logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III		
n [1]	257	242
Responder n (%) [2]	140 (54)	111 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,00)	
p-Wert	0,048	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-8,61	
95% Konfidenzintervall	(-17,35; 0,14)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,00)	
p-Wert	0,060	
GOLD Stufe ≤II		
n [1]	188	188
Responder n (%) [2]	97 (52)	85 (45)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,20)	
p-Wert	0,282	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,38	
95% Konfidenzintervall	(-16,46; 3,70)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,08)	
p-Wert	0,256	
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
p-Wert	0,699	
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien
	<p>[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger</p> <p>[3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>
<p>Quellen: (²⁹GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.343, Tab. 520.354, Tab. 520.347; (³⁰GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.414, Tab. 520.425, Tab. 520.418; (⁵⁶GlaxoSmithKline 2013)Tab. 520.464, Tab. 520.475, Tab. 520.468</p>	

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB2113374 fast identisch. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und DB113374 niedriger und in der Studie ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterien (GOLD-Stufe \geq III; GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

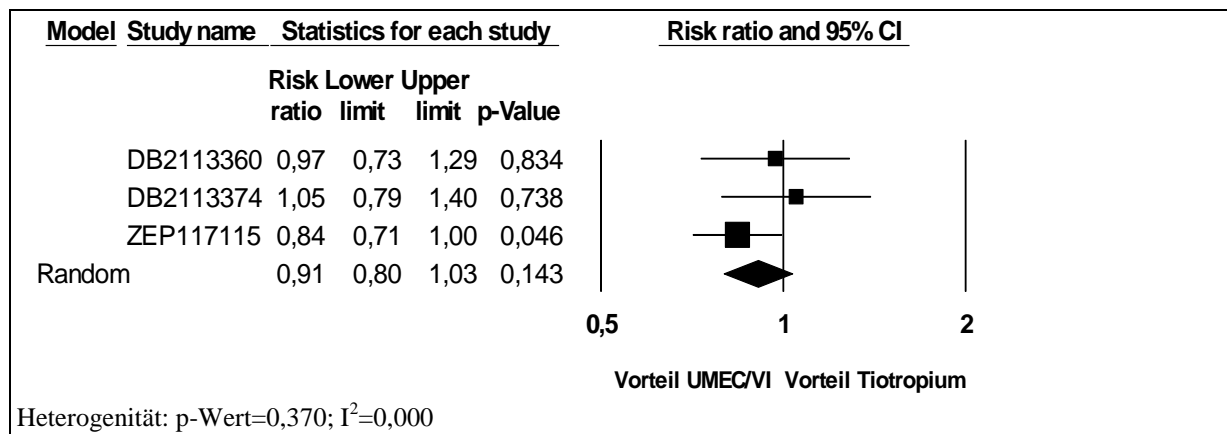


Abbildung 4-152: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD-Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

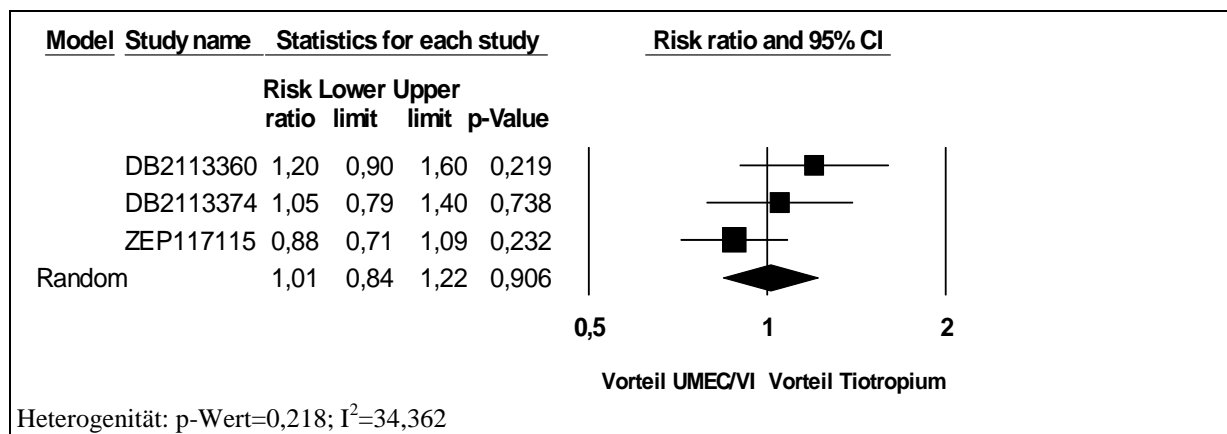


Abbildung 4-153: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ Responder statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.7.8 Endpunkt: SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch

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 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
ICS-Gebrauch		
n [3]	88	83
Responder n (%) [2]	46 (52)	44 (53)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	1,07	
95% Konfidenzintervall	(0,58; 1,98)	
p-Wert	0,830	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,74	
95% Konfidenzintervall	(-14,23; 15,71)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,01	
95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,35)	
p-Wert	1,000	
Kein ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio		
n [1]	105	95
Responder n (%) [2]	48 (46)	48 (51)
<u>Odds Ratio</u>	1,17	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 2,07)	
p-Wert	0,591	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Absolute Risiko Reduktion (%)		
n [3]	106	95
Responder n (%) [2]	48 (45)	48 (51)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,24	
95% Konfidenzintervall	(-8,57; 19,06)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,12	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,49)
	p-Wert	0,482
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [4]	0,122
statistische Methodik	<p>Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region.</p> <p>Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell</p> <p>[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio	
n [1]	93	101
Responder n (%) [2]	46 (49)	54 (53)
<u>Odds Ratio</u>	1,19	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 2,12)	
p-Wert	0,558	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Absolute Risiko Reduktion (%)	
n [3]	94	101
Responder n (%) [2]	46 (49)	54 (53)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	4,53	
95% Konfidenzintervall	(-9,50; 18,56)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,44)	
p-Wert	0,568	
Kein ICS-Gebrauch		
n [3]	97	89
Responder n (%) [2]	57 (59)	50 (56)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
<u>Odds Ratio</u>	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,61)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	p-Wert	0,678
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-2,58
	95% Konfidenzintervall	(-16,80; 11,64)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,96
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 1,23)
	p-Wert	0,767
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [4]	0,327
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [4] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
ICS-Gebrauch		
	n [1]	242
	Responder n (%) [2]	131 (54)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	<u>Odds Ratio</u>	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 1,04)
	p-Wert	0,084
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,67
	95% Konfidenzintervall	(-16,71; 1,37)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,86
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,03)
	p-Wert	0,116
Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	203
	Responder n (%) [2]	106 (52)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168	
	<u>Odds Ratio</u>	0,77
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,16)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach ICS-Gebrauch	
	p-Wert	0,213
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,61
	95% Konfidenzintervall	(-17,29; 2,07)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,85
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,05)
	p-Wert	0,137
	Interaktionstest (ICS-Gebrauch vs. Kein ICS-Gebrauch)	
	p-Wert [3]	0,849
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, geografische Region. Relatives Risiko: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Obiges logistisches Regressionsmodell wird ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Subgruppe und Medikation	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.341, Tab. 520.352, Tab. 520.347; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.412, Tab. 520.423, Tab. 520.418; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 520.462, Tab. 520.473, Tab. 520.468		

In der Gruppe der Patienten mit ICS-Gebrauch ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und DB2113374 niedriger und in der Studie ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in den Studien DB113374 und ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ Responder für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für die Studie DB2113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für die Studien DB113374 und ZEP117115 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ICS-Gebrauch der Patienten.

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 Umeclidinium / Vilanterol (Anoro®)

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu ICS-Gebrauch (ICS-Gebrauch; Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

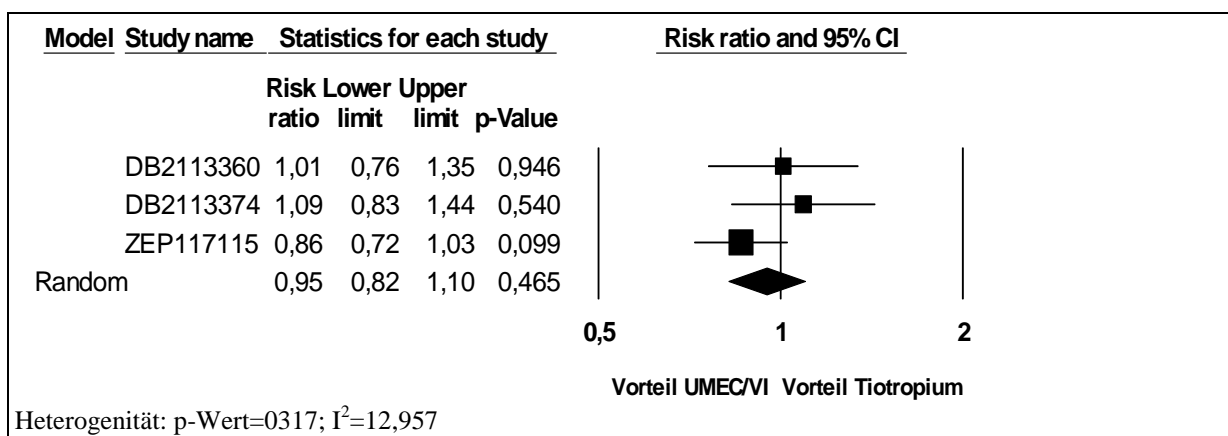


Abbildung 4-154: Meta-Analyse für SGRQ Responder – ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

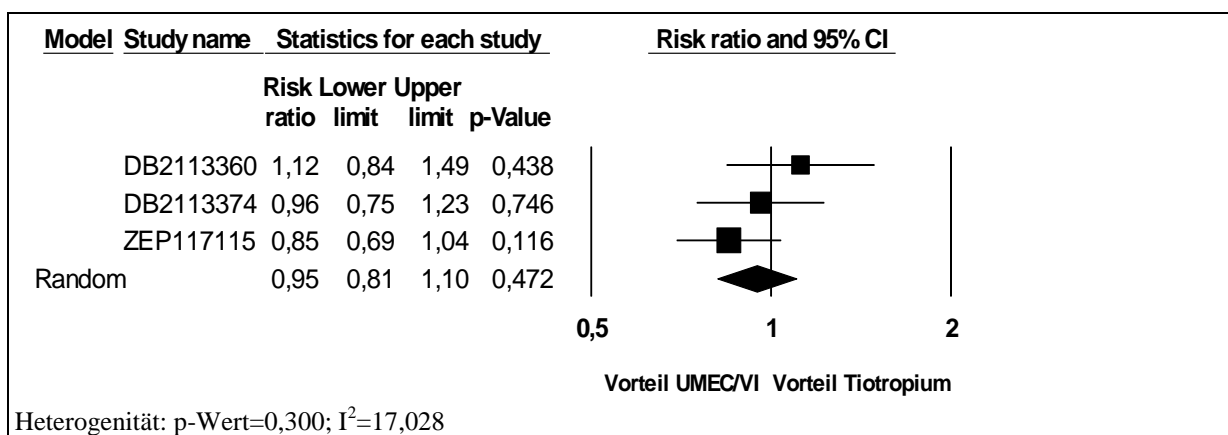


Abbildung 4-155: Meta-Analyse für SGRQ Responder – Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des

IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für beide Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ Responder statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ Responder für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.7.9 Endpunkt: SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

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 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Prüfarztes 040688	
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch			
	n [3]	44	28
	Responder n (%) [2]	23 (52)	18 (64)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168			
	<u>Odds Ratio</u>	2,22	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 6,36)	
	p-Wert	0,136	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	12,01	
	95% Konfidenzintervall	(-11,07; 35,10)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,23	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,83)	
	p-Wert	0,341	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch			
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 – Odds Ratio			
	n [1]	49	52

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch		
	Responder n (%) [2]	21 (43)	27 (52)
	<u>Odds Ratio</u>	1,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 3,52)	
	p-Wert	0,326	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
	n [3]	50	52
	Responder n (%) [2]	21 (42)	27 (52)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	9,92	
	95% Konfidenzintervall	(-9,35; 29,20)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,88)	
	p-Wert	0,330	
	GOLD Stufe \geqIII und ICS-Gebrauch		
	n [3]	44	54
	Responder n (%) [2]	23 (52)	26 (48)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,95)	
	p-Wert	0,718	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-4,12	
	95% Konfidenzintervall	(-24,01; 15,76)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,37)	
	p-Wert	0,839	
	GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
	n [3]	56	43
	Responder n (%) [2]	27 (48)	21 (49)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 2,17)	
	p-Wert	0,945	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,62	
	95% Konfidenzintervall	(-19,24; 20,48)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,01	
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,52)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	p-Wert	1,000
	Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)	
	p-Wert	0,494
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko, absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch		
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Odds Ratio		
n [1]	33	46
Responder n (%) [2]	11 (33)	21 (46)
<u>Odds Ratio</u>	1,59	
95% Konfidenzintervall	(0,60; 4,24)	
p-Wert	0,355	
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168 - Absolute Risiko Reduktion (%) und Relatives Risiko		
n [1]	34	46
Responder n (%) [3]	11 (32)	21 (46)
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	13,30	
95% Konfidenzintervall	(-8,02; 34,62)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,41	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 2,52)	
p-Wert	0,257	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	57	50
Responder n (%) [2]	34 (60)	29 (58)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,38; 2,05)	
p-Wert	0,767	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,65
	95% Konfidenzintervall	(-20,34; 17,04)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,97
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,34)
	p-Wert	1,000
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch		
	n [1]	59 55
	Responder n (%) [2]	34 (58) 33 (60)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	1,17
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 2,52)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	2,37
	95% Konfidenzintervall	(-15,70; 20,45)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,04
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,42)
	p-Wert	0,850
GOLD Stufe ≥III und Kein ICS-Gebrauch		
	n [1]	40 38
	Responder n (%) [2]	23 (58) 21 (55)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,91
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 2,28)
	p-Wert	0,844
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-2,24
	95% Konfidenzintervall	(-24,25; 19,78)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,96
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,42)
	p-Wert	1,000
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
	p-Wert	0,415
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko, absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regressionsmodell	
	[2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch		
n [1]	77	78
Responder n (%) [2]	40 (52)	37 (47)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,82	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,56)	
p-Wert	0,545	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-4,51	
95% Konfidenzintervall	(-20,24; 11,21)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,91	
95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,25)	
p-Wert	0,631	
GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch		
n [1]	111	110
Responder n (%) [2]	57 (51)	48 (44)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,48)	
p-Wert	0,556	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,71	
95% Konfidenzintervall	(-20,84; 5,41)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,12)	
p-Wert	0,282	
GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch		
n (%) [1]	165	148
Responder n (%) [2]	91 (55)	68 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
<u>Odds Ratio</u>	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,07)	
p-Wert	0,095	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-9,21	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder – nach GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch	
	95% Konfidenzintervall	(-20,25; 1,84)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,83
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,04)
	p-Wert	0,114
GOLD Stufe \geqIII und Kein ICS-Gebrauch		
	n (%) [1]	92 94
	Responder n (%) [2]	49 (53) 43 (46)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 168		
	<u>Odds Ratio</u>	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 1,33)
	p-Wert	0,292
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,52
	95% Konfidenzintervall	(-21,85; 6,81)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,86
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,15)
	p-Wert	0,379
Interaktionstest (Gold Stufe und ICS-Gebrauch)		
	p-Wert	0,962
statistische Methodik	Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum Relatives Risiko, absolute Risikoreduktion: zweiseitiger exakter Test nach Fisher [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	
Quellen: (²⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.346, Tab 520.347, Tab 520.357; (³⁰ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.417, Tab 520.418, Tab. 520.428; (⁵⁶ GlaxoSmithKline 2013) Tab 520.467, Tab 520.468, Tab 520.478		

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und DB113374 niedriger und in der Studie ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II und ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in der Studie DB113374 und ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

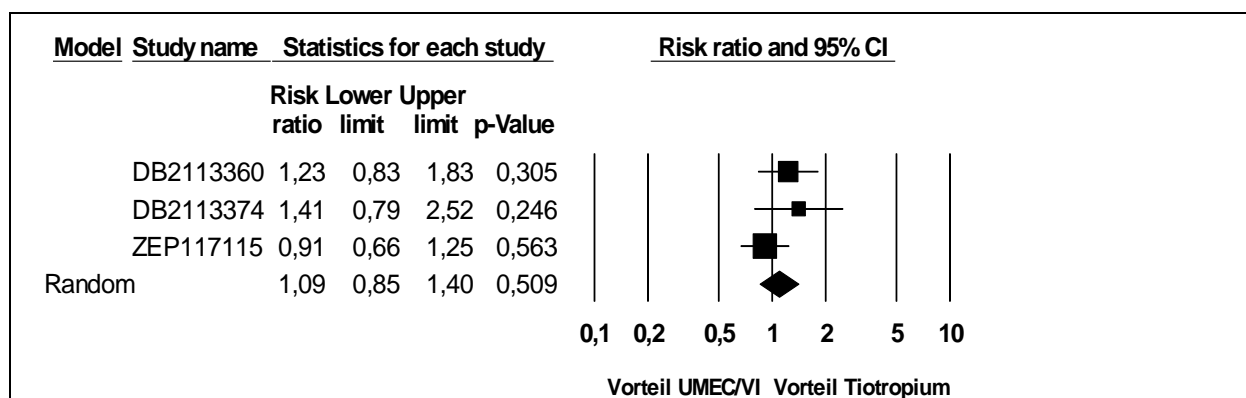
In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III und ohne ICS-Gebrauch ist der Anteil der SGRQ Responder unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in den Studien DB113374 und ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes SGRQ für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt SGRQ Responder ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den das GOLD Kriterium und den ICS-Gebrauch der Patienten.

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

Für den Endpunkt SGRQ Responder wurden die Subgruppenergebnisse zu GOLD Kriterien und ICS-Gebrauch (GOLD Stufe \leq II und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \leq II und Kein ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und ICS-Gebrauch; GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.



Heterogenität: p-Wert=0,312; I²=14,239

Abbildung 4-156: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe ≤II und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

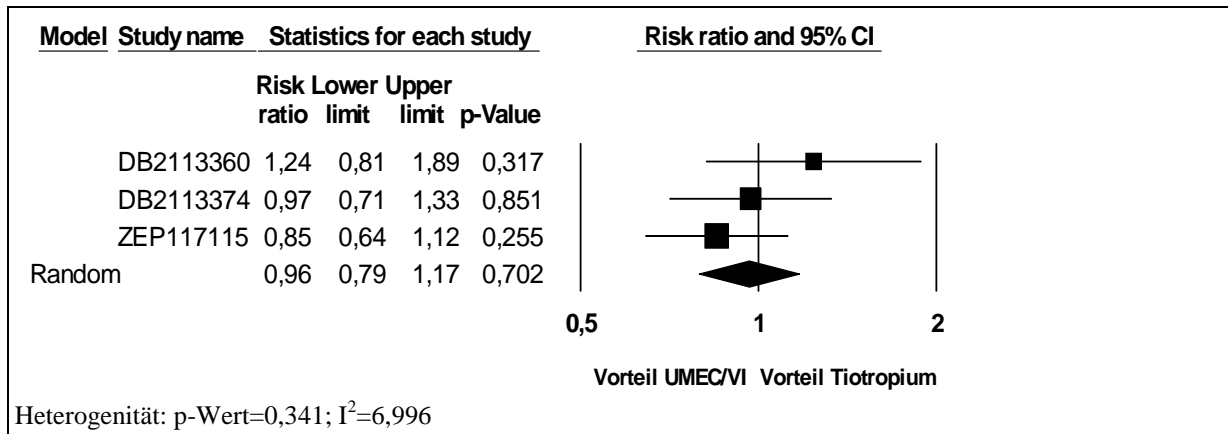


Abbildung 4-157: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe ≤II und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

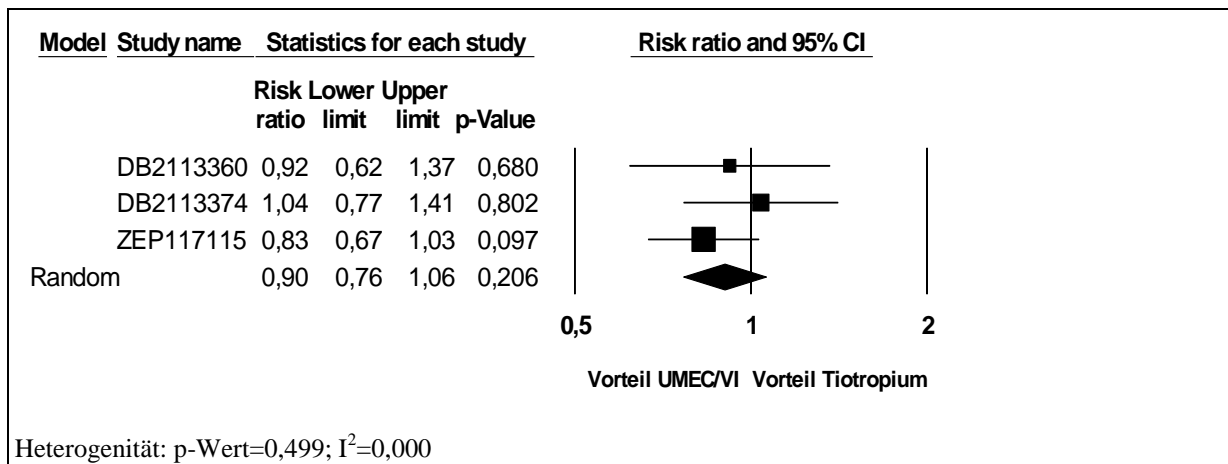


Abbildung 4-158: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe ≥III und ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

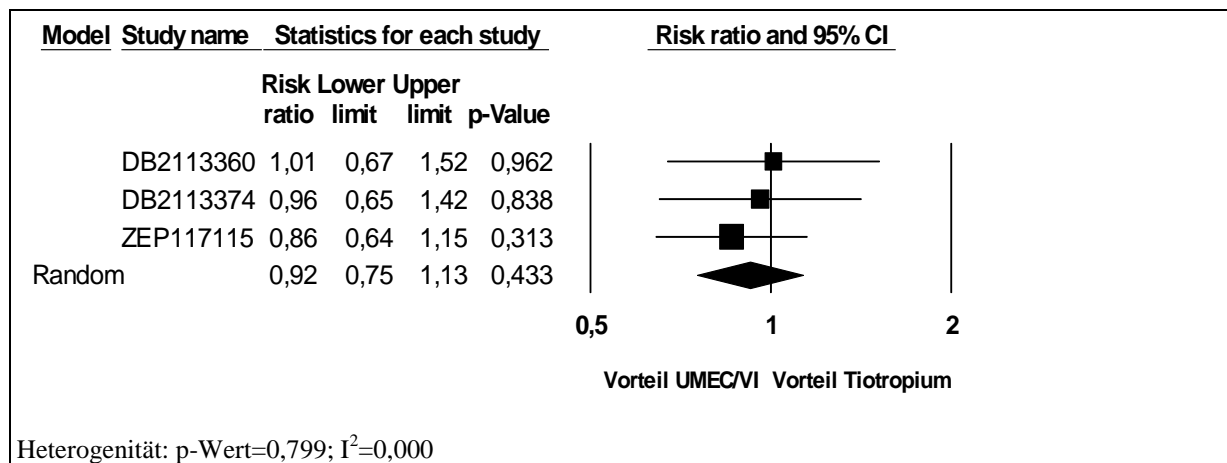


Abbildung 4-159: Meta-Analyse für SGRQ Responder – GOLD Stufe \geq III und Kein ICS-Gebrauch; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Mittelwertdifferenz

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in allen vier Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für alle vier Subgruppen als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für alle vier Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium von SGRQ Responder statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich SGRQ Responder für alle vier Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.8 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.8.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach Alter

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 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	212
	Population	ITT
<65 Jahre		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter		
	n	123	116
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	63 (51)	48 (41)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 2,48)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	9,84	
	95% Konfidenzintervall	(-2,74; 22,42)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,94; 1,63)	
	p-Wert [2]	0,154	
≥65 Jahre			
	n	89	92
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	45 (51)	34 (37)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 3,16)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	13,61	
	95% Konfidenzintervall	(-0,72; 27,93)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,98; 1,92)	
	p-Wert [2]	0,073	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert	0,549	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
<65 Jahre			
	n	103	97
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	51 (50)	55 (57)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,75	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,31)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-7,19
	95% Konfidenzintervall	(-20,99; 6,61)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,87
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,13)
	p-Wert [2]	0,324
≥65 Jahre		
	n	114
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	76 (67)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,32
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 2,26)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	6,50
	95% Konfidenzintervall	(-5,87; 18,86)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,11
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,35)
	p-Wert [2]	0,341
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert	0,223
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
<65 Jahre		
	n	277
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	120 (43)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,11
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,56)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	2,57
	95% Konfidenzintervall	(-5,74; 10,88)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,06
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,30)
	p-Wert [2]	0,602

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
≥65 Jahre		
n	177	186
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	82 (46)	82 (44)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,66)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	2,24	
95% Konfidenzintervall	(-8,00; 12,48)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,05	
95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,32)	
p-Wert [2]	0,675	
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
p-Wert	0,957	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.02, Tab. 530.10, Tab. 530.18, Tab. 530.25; (⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.33, Tab. 530.41, Tab. 530.49, Tab. 530.56; (⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.64, Tab. 530.72, Tab. 530.80, Tab. 530.87		

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

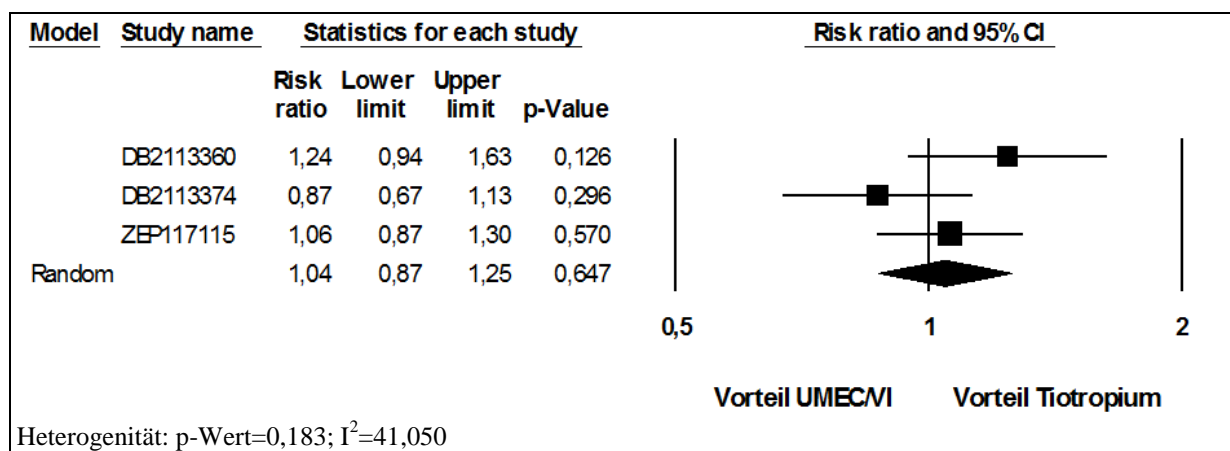


Abbildung 4-160: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

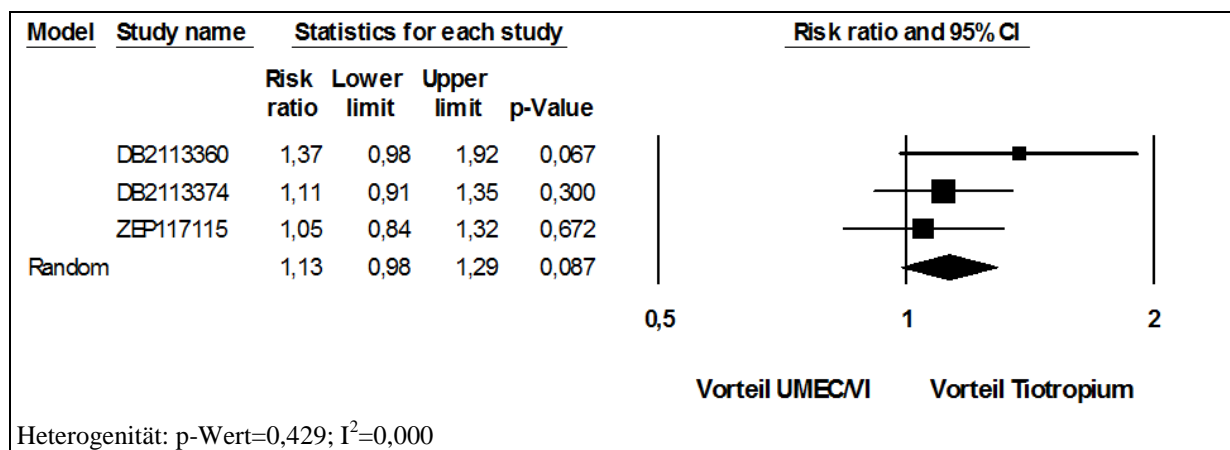


Abbildung 4-161: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013)

für die Subgruppe „<65 Jahre“ als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „≥65 Jahre“ als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.8.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht

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 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht		
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
DB2113360	N	212	208
	Population	ITT	ITT
Männlich			
	n	148	140
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	65 (44)	52 (37)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 2,13)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	6,78	
	95% Konfidenzintervall	(-4,54; 18,09)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,57)	
	p-Wert [2]	0,280	
Weiblich			
	n	64	68
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	43 (67)	30 (44)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	2,59
	95% Konfidenzintervall	(1,28; 5,27)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	23,07
	95% Konfidenzintervall	(6,59; 39,55)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,52
	95% Konfidenzintervall	(1,11; 2,09)
	p-Wert [2]	0,009
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert	0,073
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Männlich		
n	140	153
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	73 (52)	85 (53)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,87
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,38)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-3,41
	95% Konfidenzintervall	(-14,83; 8,01)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,94
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,16)
	p-Wert [2]	0,639
Weiblich		
n	77	62
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	54 (70)	41 (66)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,20
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 2,46)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	4,00
	95% Konfidenzintervall	(-11,60; 19,60)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,06
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,33)
	p-Wert [2]	0,714
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert	0,071
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
Männlich		
	n	310
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	129 (42)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,01
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,40)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,36
	95% Konfidenzintervall	(-7,44; 8,16)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,01
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,22)
	p-Wert [2]	0,935
Weiblich		
	n	144
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	73 (51)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,31
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 2,08)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	6,78
	95% Konfidenzintervall	(-4,65; 18,20)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,15
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,47)
	p-Wert [2]	0,291
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert	0,369
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
	Methodik	der Studienmedikation
	[2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.03, Tab. 530.11, Tab. 530.19, Tab. 530.25; (⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.34, Tab. 530.42, Tab. 530.50, Tab. 530.56; (⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.65, Tab. 530.73, Tab. 530.81, Tab. 530.87		

In der Gruppe der männlichen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der weiblichen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergab für die Studien DB113360 und DB113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab für die Studie ZEP117115 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

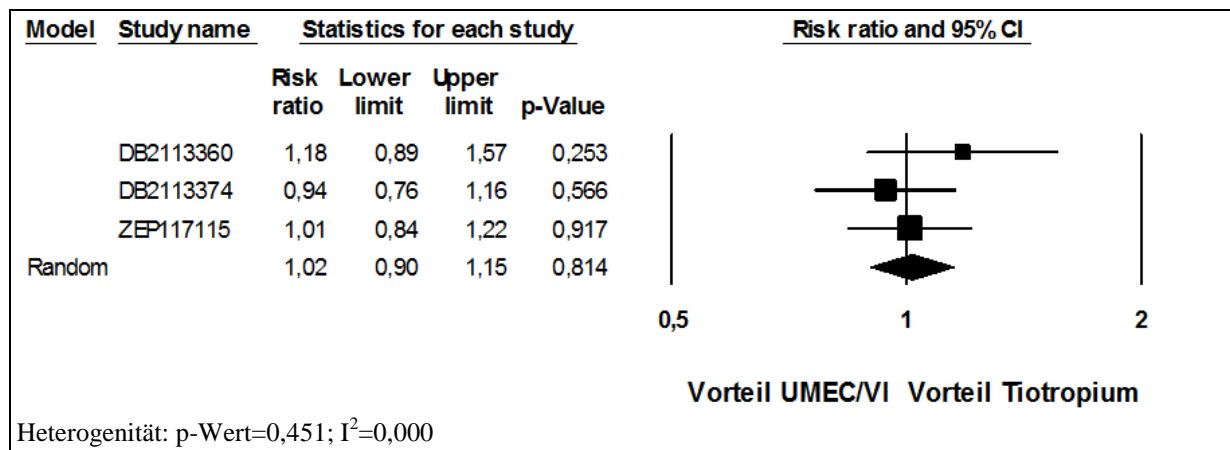


Abbildung 4-162: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

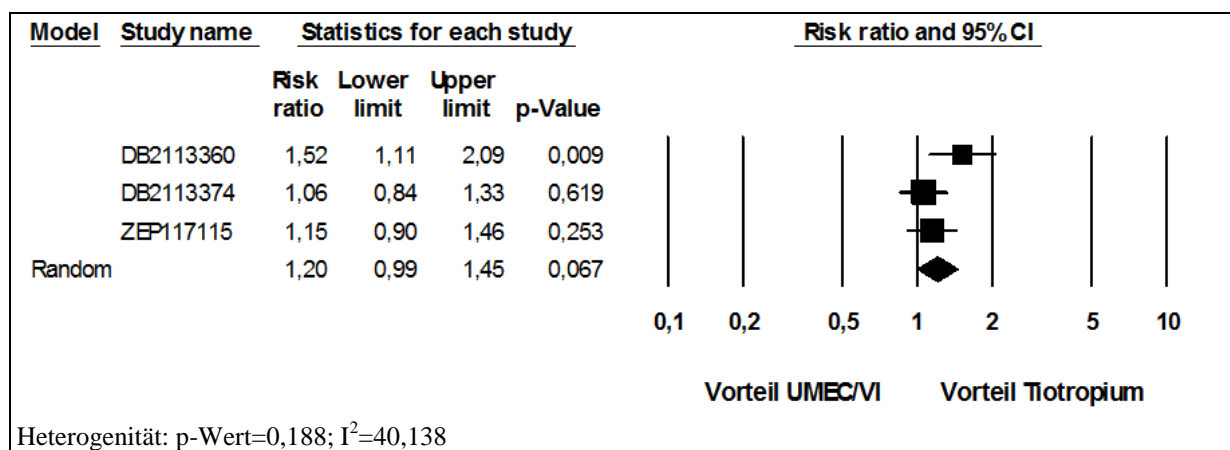


Abbildung 4-163: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „Weiblich“ als mittelmäßig eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.8.3 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach Region

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 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360		
N	212	208
Population	ITT	ITT
Deutschland		
n	35	36
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	19 (54)	11 (31)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	2,70	
95% Konfidenzintervall	(1,02; 7,14)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	23,73	
95% Konfidenzintervall	(1,40; 46,06)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,78	
95% Konfidenzintervall	(1,00; 3,17)	
p-Wert [2]	0,056	
Nicht Deutschland		
n	177	172
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	89 (50)	71 (41)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	1,44	
95% Konfidenzintervall	(0,94; 2,20)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	9,00	
95% Konfidenzintervall	(-1,41; 19,41)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,22	
95% Konfidenzintervall	(0,97; 1,53)	
p-Wert [2]	0,107	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert	0,299	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region		
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217	215
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n	26	31
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	13 (50)	18 (58)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 2,06)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-8,06	
	95% Konfidenzintervall	(-33,97; 17,84)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,40)	
	p-Wert [2]	0,600	
Nicht Deutschland			
	n	191	184
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	114 (60)	108 (59)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,04	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,57)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,99	
	95% Konfidenzintervall	(-8,96; 10,94)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,02	
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,20)	
	p-Wert [2]	0,916	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
	p-Wert	0,370	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach Region	
Deutschland		
n	61	64
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	34 (56)	38 (59)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	0,86	
95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,75)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-3,64	
95% Konfidenzintervall	(-20,96; 13,69)	
<u>Relatives Risiko</u>	0,94	
95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,27)	
p-Wert [2]	0,720	
Nicht Deutschland		
n	393	387
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	168 (43)	152 (39)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	1,15	
95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,54)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,47	
95% Konfidenzintervall	(-3,43; 10,37)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,29)	
p-Wert [2]	0,344	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		
p-Wert	0,454	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation	
	[2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.05, Tab. 530.13, Tab. 530.21, Tab. 530.25; (⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.36, Tab. 530.44, Tab. 530.52, Tab. 530.56; (⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.67, Tab. 530.75, Tab. 530.83, Tab. 530.87;		

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 höher und in der Studie DB113374 niedriger. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Herkunft der Patienten.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

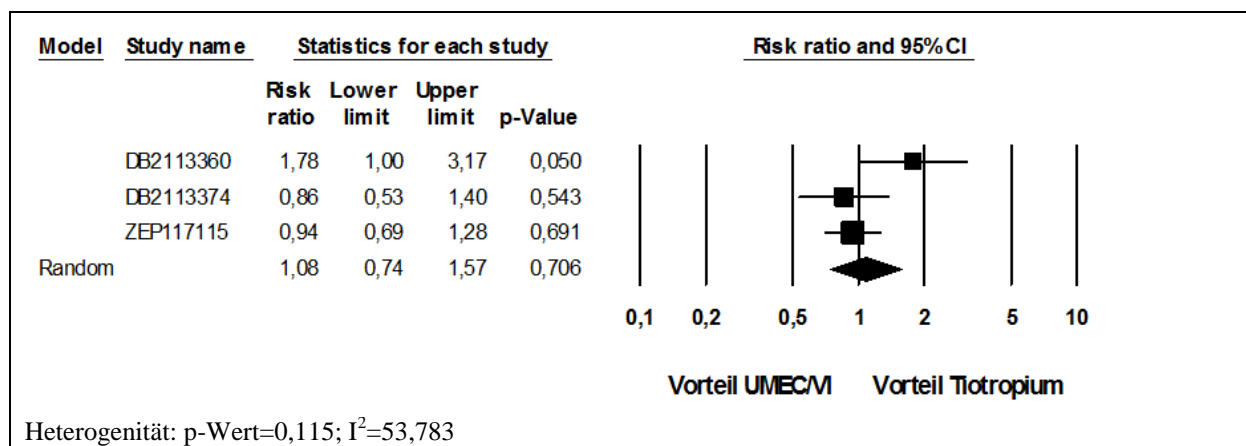


Abbildung 4-164: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

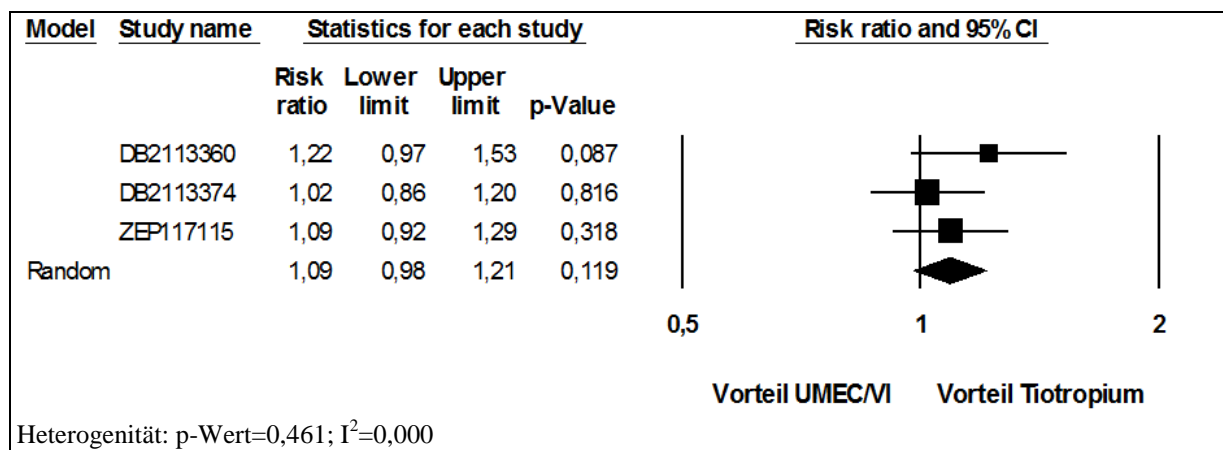


Abbildung 4-165: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse – Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als mittelmäßig/substanziell eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.8.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien

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 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	212
	Population	ITT
GOLD Stufe ≥III		
	n	107

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	50 (47) 44 (40)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,32
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 2,25)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	6,73
	95% Konfidenzintervall	(-6,43; 19,89)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,17
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,59)
	p-Wert [2]	0,340
GOLD Stufe ≤II		
	n	104 96
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	57 (55) 37 (39)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,93
	95% Konfidenzintervall	(1,10; 3,40)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	16,27
	95% Konfidenzintervall	(2,62; 29,91)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,42
	95% Konfidenzintervall	(1,05; 1,93)
	p-Wert [2]	0,024
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)	
	p-Wert	0,667
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217 215
	Population	ITT ITT
GOLD Stufe ≥III		
	n	110 111
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	65 (59) 60 (54)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,23
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 2,09)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,04
	95% Konfidenzintervall	(-8,02; 18,09)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,09
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 1,38)
	p-Wert [2]	0,498
GOLD Stufe ≤II		
	n	106
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	61 (58)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,76
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,33)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-6,53
	95% Konfidenzintervall	(-19,74; 6,67)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,90
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,12)
	p-Wert [2]	0,396
	Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)	
	p-Wert	0,245
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III		
	n	263
	UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	113 (43)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,05
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,49)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,23
	95% Konfidenzintervall	(-7,29; 9,75)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,03
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,26)
	p-Wert [2]	0,790

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
GOLD Stufe ≤II		
n	191	197
UE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	89 (47)	84 (43)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
<u>Odds Ratio</u>	1,17	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,75)	
<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,96	
95% Konfidenzintervall	(-5,93; 13,84)	
<u>Relatives Risiko</u>	1,09	
95% Konfidenzintervall	(0,88; 1,36)	
p-Wert [2]	0,475	
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
p-Wert	0,686	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.06, Tab. 530.14, Tab. 530.22, Tab. 530.25; (⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.37, Tab. 530.45, Tab. 530.53, Tab. 530.56; (⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.68, Tab. 530.76, Tab. 530.84, Tab. 530.87;		

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe ≥III ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe ≤II ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB2113360 und ZEP117115 höher und in der DB2113374 niedriger. In der Studie DB2113360 zeigte sich für diese Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p < 0,05$) zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab für alle drei Studien gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (GOLD-Stufe \geq III; GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

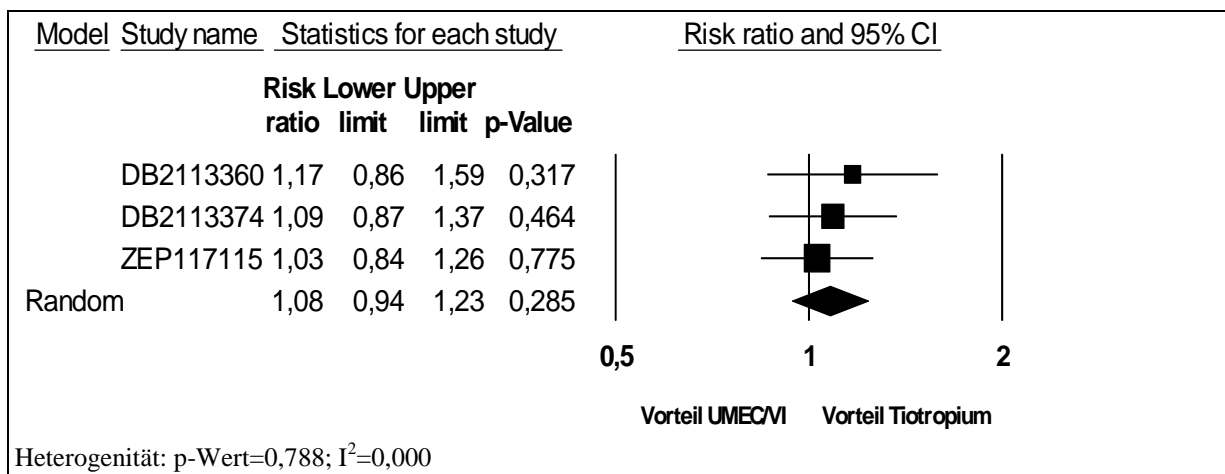


Abbildung 4-166: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse – GOLD-Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

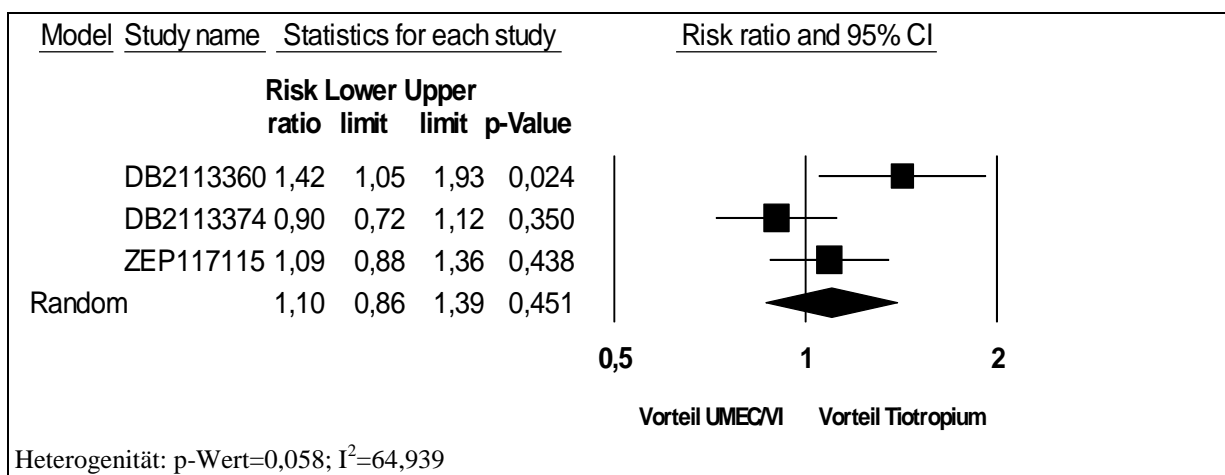


Abbildung 4-167: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse – GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „GOLD-Stufe \geq III“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „GOLD Stufe \leq II,“ als substantiell eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für die Subgruppe „GOLD Stufe \leq II“ als nicht sinnvoll erachtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für die Subgruppe „GOLD-Stufe \geq III“ zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „GOLD-Stufe \geq III“.

4.3.1.3.2.9 Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.9.1 Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter

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 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	212
	Population	ITT
<65 Jahre		
	n	123
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	6 (5)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 2,45)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,16
	95% Konfidenzintervall	(-6,92; 4,61)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,81

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 2,33)
	p-Wert [2]	0,780
≥65 Jahre		
	n	89
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	1 (1)
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	6 (7)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,16
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,38)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-5,40
	95% Konfidenzintervall	(-10,90; 0,10)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,17
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,40)
	p-Wert [2]	0,118
Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert	0,164
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation	
	[2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
<65 Jahre		
	n	103
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	8 (8)
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	6 (6)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,28
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 3,82)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,58
	95% Konfidenzintervall	(-5,47; 8,63)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,26
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 3,49)
	p-Wert [2]	0,784
≥65 Jahre		
	n	114
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	14 (12)
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	3 (3)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter		
	Studienmedikation n (%) [1]		
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	5,37	
	95% Konfidenzintervall	(1,50; 19,21)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	9,74	
	95% Konfidenzintervall	(3,08; 16,40)	
	<u>Relatives Risiko</u>	4,83	
	95% Konfidenzintervall	(1,43; 16,36)	
	p-Wert [2]	0,005	
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)		
	p-Wert	0,300	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
<65 Jahre			
	n	277	265
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	9 (3)	7 (3)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 3,37)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,61	
	95% Konfidenzintervall	(-2,24; 3,45)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,23	
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 3,26)	
	p-Wert [2]	0,801	
≥65 Jahre			
	n	177	186
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	7 (4)	10 (5)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,95)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,42	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Alter	
	95% Konfidenzintervall	(-5,75; 2,91)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,74
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,89)
	p-Wert [2]	0,623
	Interaktionstest (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	
	p-Wert	NBB
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation	
	[2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher	
NBB = Nicht berechenbar		
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.02, Tab. 530.10, Tab. 530.18, Tab. 530.26;		
(⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.33, Tab. 530.41, Tab. 530.49, Tab. 530.57;		
(⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.64, Tab. 530.72, Tab. 530.80		

In der Gruppe der unter 65-jährigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 niedriger und in den Studien DB113374 und ZEP117115 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und ZEP117115 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse ergab für die Studie DB113360 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse ergab für die Studie DB113374 keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter der Patienten. Für die Studie ZEP117115 konnte auf Grund der geringen Fallzahl kein Interaktionstest durchgeführt werden.

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

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

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

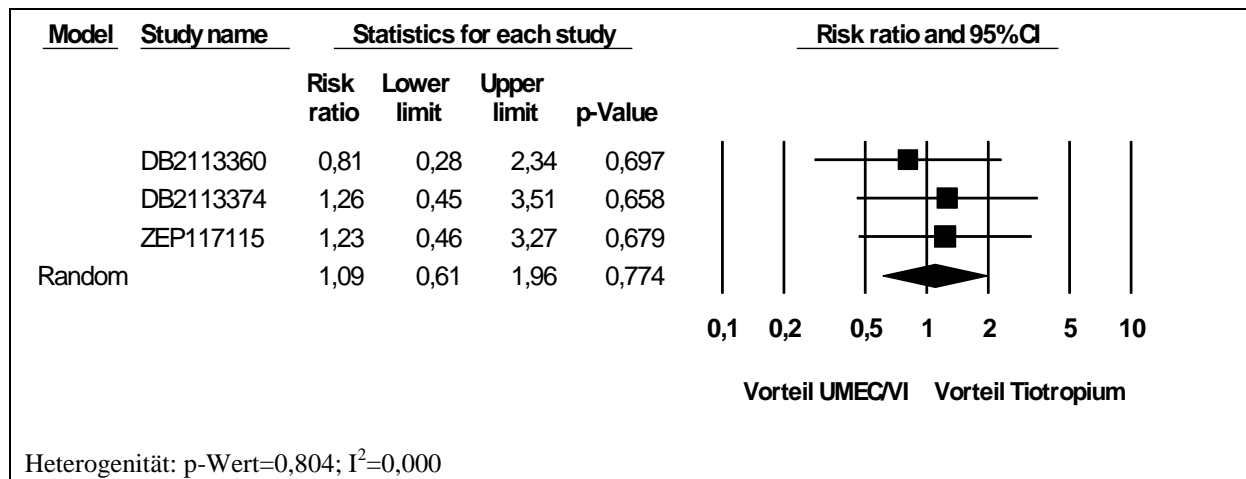


Abbildung 4-168: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - <65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

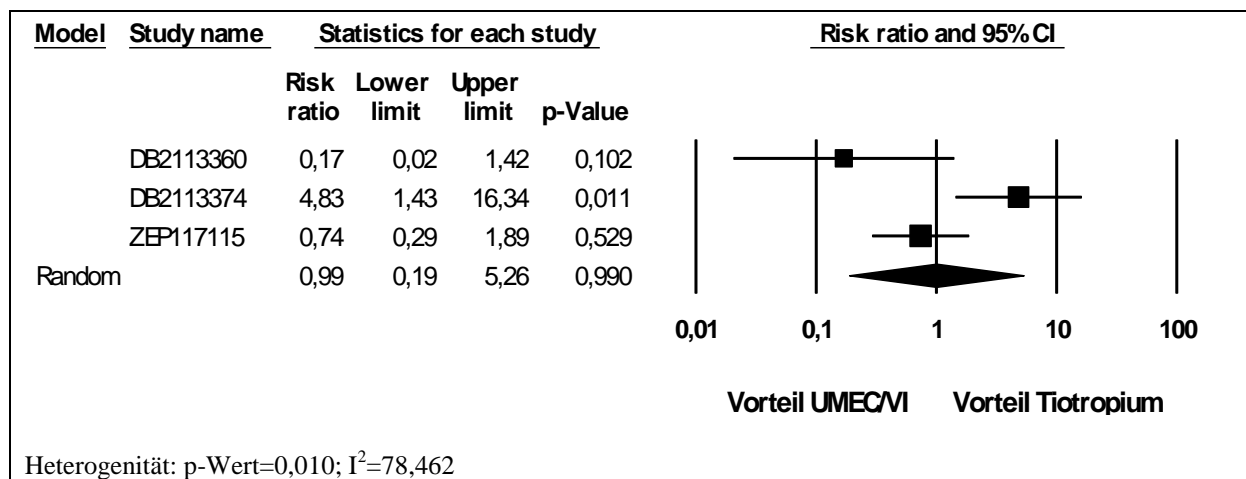


Abbildung 4-169: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - ≥65 Jahre; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I²-Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „<65 Jahre“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität

wird für die Subgruppe „ ≥ 65 Jahre“ als substanzuell/erheblich eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für die Subgruppe „ < 65 Jahre“ zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „ < 65 Jahre“.

4.3.1.3.2.9.2 Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht

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 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht		
		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
DB2113360	N	212	208
	Population	ITT	ITT
	Männlich		
	n	148	140
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	5 (3)	7 (5)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,66	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 2,14)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,62	
	95% Konfidenzintervall	(-6,26; 3,02)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 2,08)	
	p-Wert [2]	0,564	
Weiblich			
	n	64	68
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	2 (3)	6 (9)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,33
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 1,72)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-5,70
	95% Konfidenzintervall	(-13,67; 2,28)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,35
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 1,69)
	p-Wert [2]	0,276
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert	0,787
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	Population	ITT
	ITT	ITT
Männlich		
	n	140
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	14 (10)
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	5 (3)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	3,29
	95% Konfidenzintervall	(1,15; 9,38)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	6,73
	95% Konfidenzintervall	(1,02; 12,44)
	<u>Relatives Risiko</u>	3,06
	95% Konfidenzintervall	(1,13; 8,28)
	p-Wert [2]	0,030
Weiblich		
	n	77
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	8 (10)
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	4 (6)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	1,68
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 5,87)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,94
	95% Konfidenzintervall	(-5,22; 13,09)

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,61
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 5,10)
	p-Wert [2]	0,548
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert	0,750
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454
	Population	ITT
Männlich		
	n	310
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	10 (3)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,98
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 2,38)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,07
	95% Konfidenzintervall	(-2,89; 2,74)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,98
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 2,31)
	p-Wert [2]	1,000
Weiblich		
	n (%)	144
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	6 (4)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	0,88
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 2,67)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,56
	95% Konfidenzintervall	(-5,29; 4,16)
	<u>Relatives Risiko</u>	0,88
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 2,56)
	p-Wert [2]	1,000
	Interaktionstest (Männlich vs. Weiblich)	
	p-Wert	NBB

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Geschlecht
	statistische [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während Methodik Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
NBB = Nicht berechenbar Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.03, Tab. 530.11, Tab. 530.19, Tab. 530.26; (⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.34, Tab. 530.42, Tab. 530.50, Tab. 530.57; (⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.65, Tab. 530.73, Tab. 530.81	

In der Gruppe der männlichen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 niedriger und in den Studien DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der weiblichen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB113360 und ZEP117115 niedriger und in den Studien DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse ergab für die Studien DB113360 und DB113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) keinen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht der Patienten. Für die Studie ZEP117115 konnte auf Grund der geringen Fallzahl kein Interaktionstest durchgeführt werden.

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

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Geschlecht (Männlich; Weiblich) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

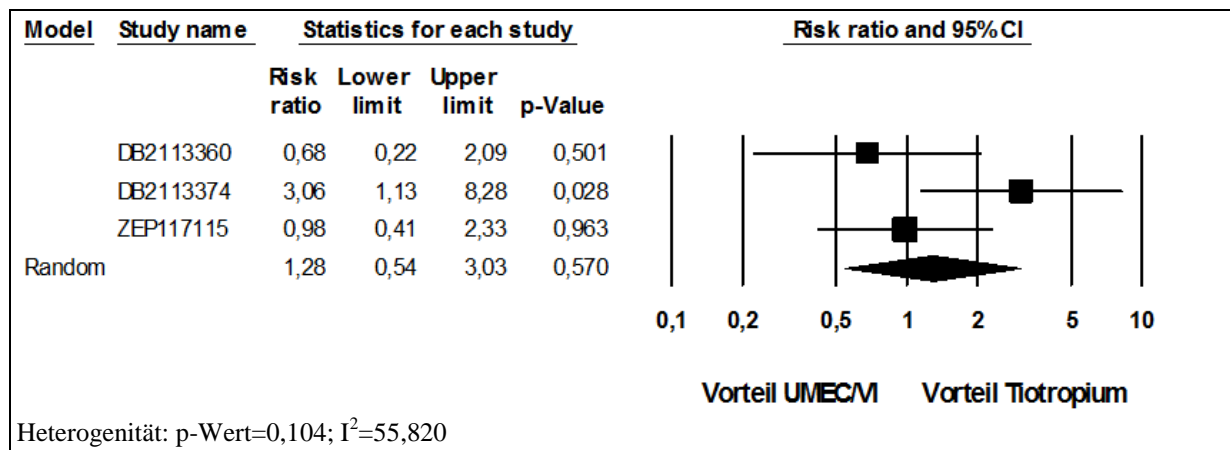


Abbildung 4-170: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - Männlich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

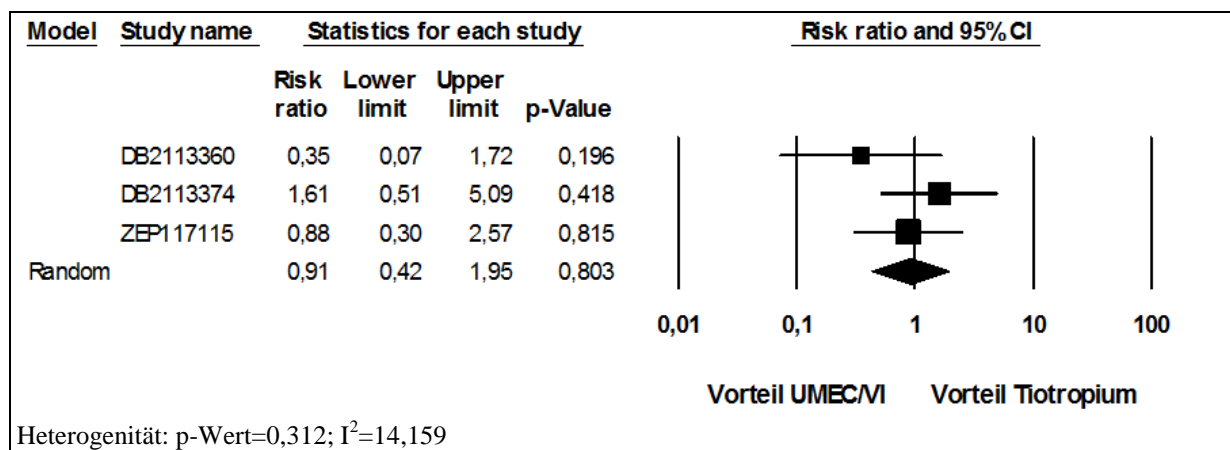


Abbildung 4-171: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse - Weiblich; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Männlich“ als mittelmäßig/substanziell eingestuft. Jedoch ist der Heterogenitätstest zu einem Signifikanzniveau von 0,1 nicht signifikant. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „Weiblich“ als nicht bedeutsam eingestuft.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für beide Subgruppen zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für beide Subgruppen.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse.

4.3.1.3.2.9.3 Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Region

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 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Region

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Region		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n	35	36
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	2 (6)	2 (6)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 7,75)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	0,16	
	95% Konfidenzintervall	(-10,57; 10,89)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 6,90)	
	p-Wert [2]	1,000	
Nicht Deutschland			
	n	177	172
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	5 (3)	11 (6)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	0,43	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 1,25)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-3,57	
	95% Konfidenzintervall	(-7,97; 0,83)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 1,24)	
	p-Wert [2]	0,130	
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)		

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Region	
	p-Wert	NBB
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	Population	ITT
Deutschland		
	n	26
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	2 (8)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	7,69
	95% Konfidenzintervall	(-2,55; 17,93)
	<u>Relatives Risiko</u>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert [2]	NBB
Nicht Deutschland		
	n	191
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	20 (10)
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
	<u>Odds Ratio</u>	2,27
	95% Konfidenzintervall	(1,01; 5,13)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	5,58
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 10,92)
	<u>Relatives Risiko</u>	2,14
	95% Konfidenzintervall	(1,00; 4,58)
	p-Wert [2]	0,053
	Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)	
	p-Wert	NBB
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach Region		
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
Deutschland			
	n	61	64
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	4 (7)	2 (3)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	2,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 12,33)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	3,43	
	95% Konfidenzintervall	(-4,10; 10,97)	
	<u>Relatives Risiko</u>	2,10	
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 11,04)	
	p-Wert [2]	0,432	
Nicht Deutschland			
	n	393	387
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	12 (3)	15 (4)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	0,78	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 1,69)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,82	
	95% Konfidenzintervall	(-3,39; 1,74)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,79	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,66)	
	p-Wert [2]	0,562	
Interaktionstest (Deutschland vs. Nicht Deutschland)			
	p-Wert	NBB	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation		
	[2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher		
NBB = Nicht berechenbar			
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.05, Tab. 530.13, Tab. 530.21, Tab. 530.26;			
(⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.36, Tab. 530.44, Tab. 530.52, Tab. 530.57;			
(⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.67, Tab. 530.75, Tab. 530.83			

In der Gruppe der deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation

unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in allen drei Studien höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der nicht deutschstämmigen Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB113360 und ZEP117115 niedriger und in der Studie DB113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

Für alle drei Studien konnte auf Grund der geringen Fallzahl kein Interaktionstest durchgeführt werden.

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.

Bei dem dichotomen Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse liegt für die Subgruppe „Deutschland“ in der Studie DB2113374 eine Beobachtung mit keinem Ereignis vor. Das Odds Ratio als auch das relative Risiko können hier nicht berechnet werden. Damit die Durchführung einer Meta-Analyse mit den Effektmaßen Odds Ratio und relatives Risiko trotzdem möglich ist, wird bei Auftreten von Nullzellen gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) ein Korrekturwert von 0,5 zu dieser Nullzelle addiert.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Region (Deutschland; Nicht Deutschland) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

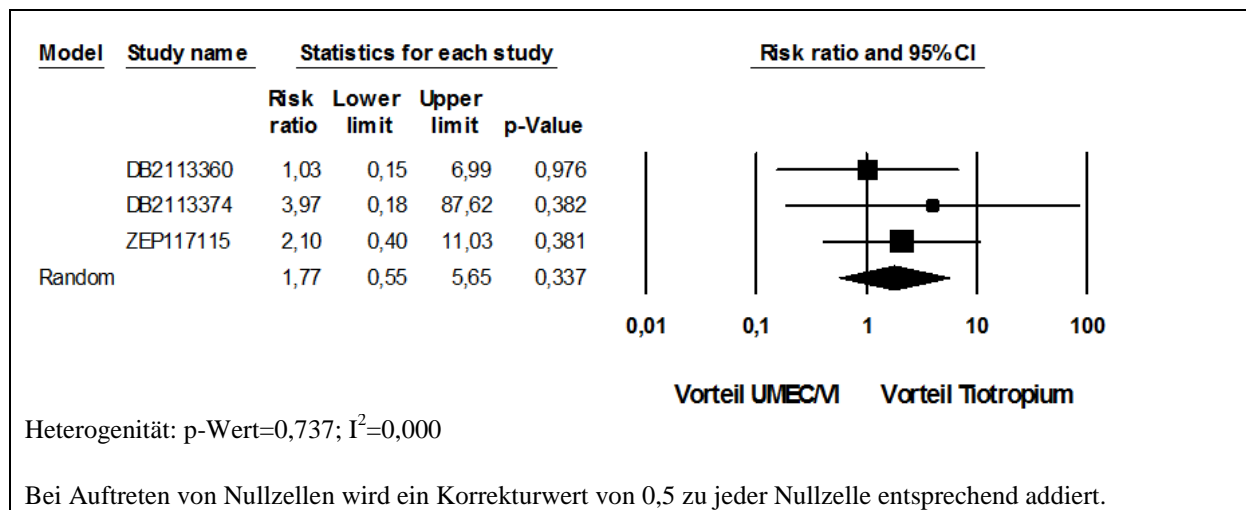


Abbildung 4-172: Meta-Analyse für Schwere Unerwünschte Ereignisse - Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

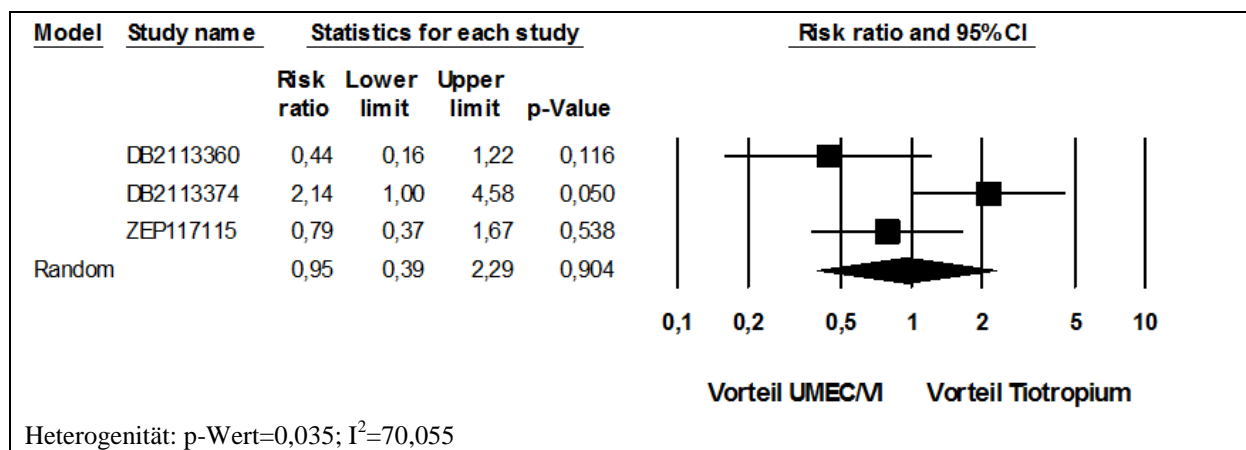


Abbildung 4-173: Meta-Analyse für Schwere Unerwünschte Ereignisse - Nicht Deutschland; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „Deutschland“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „Nicht Deutschland“ als substantiell/erheblich eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für diese Subgruppe als nicht sinnvoll erachtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für die Subgruppe „Deutschland“ zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „Deutschland“.

4.3.1.3.2.9.4 Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien

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 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien		
DB2113360		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	212	208
	Population	ITT	ITT
GOLD Stufe ≥III			
	n	107	110
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	4 (4)	5 (5)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 3,12)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-0,81	
	95% Konfidenzintervall	(-6,11; 4,49)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 2,98)	
	p-Wert [2]	1,000	
GOLD Stufe ≤II			
	n	104	96
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	3 (3)	8 (8)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,27)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-5,45	
	95% Konfidenzintervall	(-11,85; 0,95)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,27)	
	p-Wert [2]	0,123	
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)			

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien	
	p-Wert	NBB
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
DB2113374		UMEC/VI 62,5/25 Tiotropium
	N	217 215
	Population	ITT ITT
GOLD Stufe ≥III		
	n	106 103
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	12 (11) 7 (6)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	1,82
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 4,81)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	4,60
	95% Konfidenzintervall	(-2,77; 11,98)
	<u>Relatives Risiko</u>	1,73
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 4,23)
	p-Wert [2]	0,241
GOLD Stufe ≤II		
	n	106 103
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	10 (9) 2 (2)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	<u>Odds Ratio</u>	5,26
	95% Konfidenzintervall	(1,12; 24,63)
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	7,49
	95% Konfidenzintervall	(1,32; 13,66)
	<u>Relatives Risiko</u>	4,86
	95% Konfidenzintervall	(1,09; 21,64)
	p-Wert [2]	0,033
Interaktionstest (GOLD Stufe ≤II vs. GOLD Stufe ≥III)		
	p-Wert	0,136
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation [2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25 Tiotropium

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – nach GOLD Kriterien		
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
GOLD Stufe \geqIII			
	n	263	254
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	9 (3)	13 (5)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	0,66	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,56)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	-1,70	
	95% Konfidenzintervall	(-5,18; 1,79)	
	<u>Relatives Risiko</u>	0,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,54)	
	p-Wert [2]	0,388	
GOLD Stufe \leqII			
	n	191	197
	SUE während Verabreichung der Studienmedikation n (%) [1]	7 (4)	4 (2)
Behandlungsunterschied zu Tiotropium			
	<u>Odds Ratio</u>	1,84	
	95% Konfidenzintervall	(0,53; 6,37)	
	<u>Absolute Risiko Reduktion (%)</u>	1,63	
	95% Konfidenzintervall	(-1,68; 4,95)	
	<u>Relatives Risiko</u>	1,80	
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 6,07)	
	p-Wert [2]	0,374	
Interaktionstest (GOLD Stufe \leqII vs. GOLD Stufe \geqIII)			
	p-Wert	NBB	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation		
	[2] p-Wert: zweiseitiger exakter Test nach Fisher		
NBB = Nicht berechenbar			
Quellen: (⁵⁷ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.06, Tab. 530.14, Tab. 530.22, Tab. 530.26;			
(⁵⁸ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.37, Tab. 530.45, Tab. 530.53, Tab. 530.57;			
(⁵⁹ GlaxoSmithKline 2013) Tab. 530.68, Tab. 530.76, Tab. 530.84			

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \geq III ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation

unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in den Studien DB2113360 und ZEP117115 niedriger und in der Studie DB2113374 höher. Es zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse für diese Subgruppe kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium.

In der Gruppe der Patienten mit GOLD Stufe \leq II ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation unter UMEC/VI 62,5/25 im Vergleich zu Tiotropium in der Studie DB2113360 niedriger und in den Studien DB2113374 und ZEP117115 höher. In der Studie DB2113374 zeigte sich für diese Subgruppe ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p < 0,05$) zwischen UMEC/VI 62,5/25 und Tiotropium zugunsten von Tiotropium.

Der durchgeführte Interaktionstest zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergab für die Studie DB2113374 gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das GOLD Kriterium der Patienten. Für die Studien DB2113360 und ZEP117115 konnte auf Grund der geringen Fallzahl kein Interaktionstest durchgeführt werden.

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

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse wurden die Subgruppenergebnisse zu Alter (GOLD-Stufe \geq III; GOLD Stufe \leq II) der Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 jeweils mit Hilfe einer Meta-Analyse zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium zusammengefasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko verwendet.

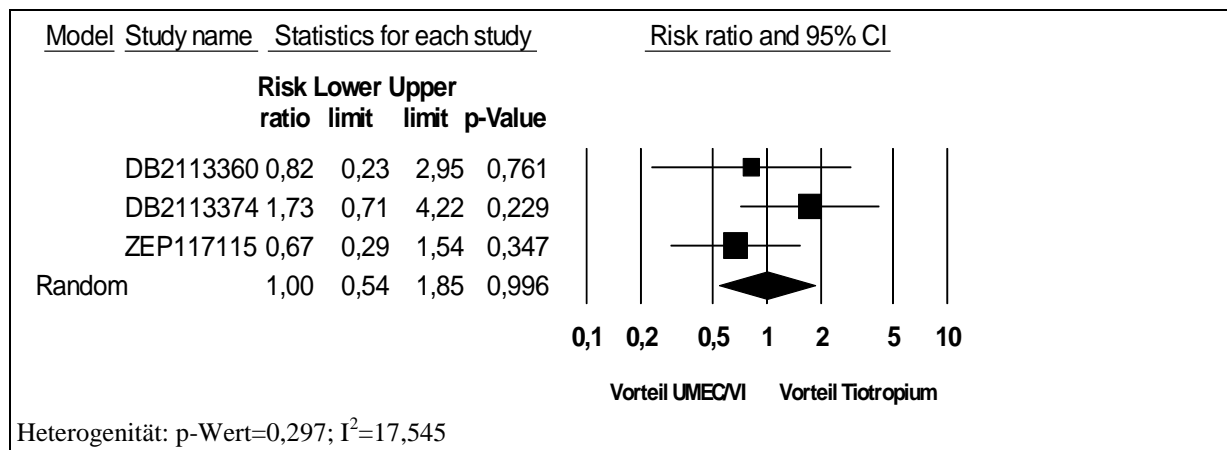


Abbildung 4-174: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – GOLD-Stufe \geq III; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

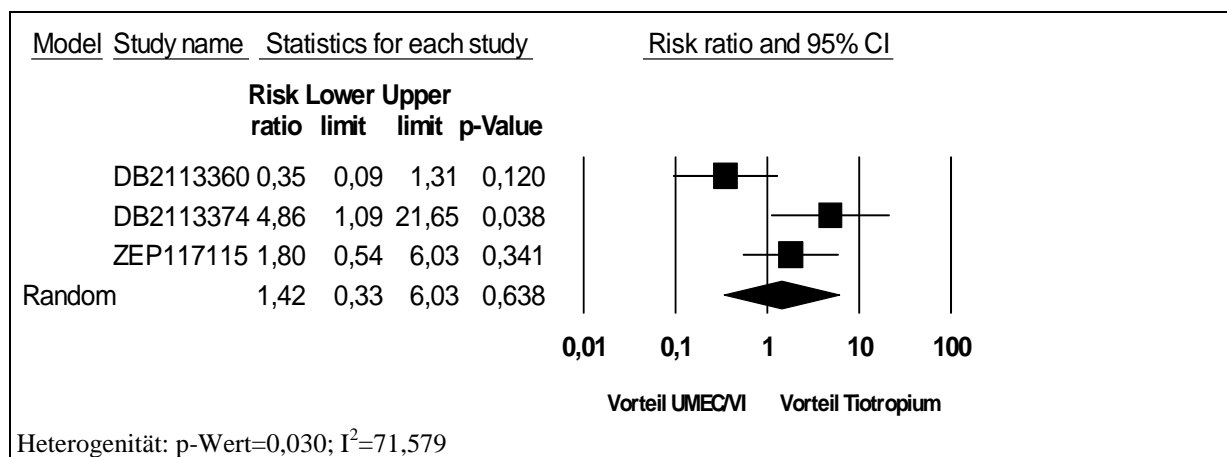


Abbildung 4-175: Meta-Analyse für Schwere unerwünschte Ereignisse – GOLD Stufe \leq II; UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium – Relatives Risiko

Die Heterogenität wurde mittels Q-Statistik und I^2 -Statistik in beiden Subgruppen überprüft. Die statistische Heterogenität wird gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiGs (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) für die Subgruppe „GOLD-Stufe \geq III“ als nicht bedeutsam eingestuft. Die statistische Heterogenität wird für die Subgruppe „GOLD Stufe \leq II,“ als substantiell eingestuft. Deshalb wird die Darstellung einer Meta-Analyse für die Subgruppe „GOLD Stufe \leq II“ als nicht sinnvoll erachtet.

Das Ergebnis der Meta-Analysen ist für die Subgruppe „GOLD-Stufe \geq III“ zum Vergleich UMEC/VI 65,5/25 versus Tiotropium statistisch nicht signifikant. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden von UMEC/VI 65,5/25 gegenüber Tiotropium hinsichtlich unerwünschter Ereignisse für diese Subgruppe.

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Hauptanalyse ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Subgruppe „GOLD Stufe \leq II“.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse aus den drei RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zugehörigen Meta-Analyse stellen sich wie folgt dar:

Anoro[®] war der ZVT aus Tiotropium in folgenden Endpunkten in den Meta-Analysen statistisch signifikant überlegen:

Verwendung von Notfallmedikation

Der Einsatz von Notfallmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren, z.B. Salbutamol) ist ein Maß für die Symptomatik, die Patienten als behandlungsbedürftig erleben (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008).

Das methodisch Besondere an dem Endpunkt „Notfallmedikation“ ist, dass die Entscheidung zur Anwendung der Notfallmedikation unmittelbar (in der Situation selbst) durch den Patienten getroffen und tagesaktuell dokumentiert wird. Bei anderen, ebenfalls berichteten Fragebogen-basierten Morbiditätsendpunkten (z.B. TDI) werden Daten retrospektiv aus der Erinnerung der Patienten heraus vom Untersucher dokumentiert und erfolgen innerhalb des Studiendesigns in zeitlichen Abständen, die größer sind als die in der Validierung angegebenen Recall-Zeiten (z.B. beim TDI: 2 Wochen). Während der Endpunkt „Tage ohne Notfallmedikation“ die Anzahl von symptomarmen Tagen kontinuierlich während der Studiendauer darstellt, misst z.B. der TDI exemplarisch das Ausmaß eines einzelnen wichtigen Symptoms, der Luftnot. Die beiden Endpunkte messen somit durchaus ähnliche aber nicht vollständig gleiche Bestandteile der Morbidität. Der Endpunkt Notfallmedikation stellt deshalb einen eigenständigen, wichtigen Patienten-relevanten Endpunkt innerhalb der Morbidität dar.

A) Inhalationen pro Studientag

Dieser Endpunkt misst die Anzahl von Inhalationen mit Notfallmedikation, die der betroffene Patient pro Tag eingenommen hat. In Bezug auf eine andere chronische Atemwegserkrankung, Asthma bronchiale, hat das IQWiG sich dahingehend geäußert, dass 0,1 Inhalationen mit Notfallmedikation pro Tag fraglich relevant seien (⁴Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008). Diesen

Ausführungen folgend wurde deshalb eine Irrelevanzschwelle von $>0,1$ Inhalationen/Tag angenommen. Dies trifft auf die Ergebnisse der Metaanalyse wie oben dargestellt zu.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Anoro[®] gegenüber Tiotropium von Notfallbehandlung (Inhalationen/Tag) ist statistisch signifikant zugunsten von Anoro[®]. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt $-0,5$ Inhalationen/Tag [95 % KI $(-0,8; -0,3)$, $p < 0,001$].

B) Studientage ohne Notfallmedikation

In Bezug auf die weitere praktische Relevanz dieser Daten für den betroffenen Patienten und den Einfluss einer Therapie auf die Teilhabe am täglichen Leben wurde ein weiterer Endpunkt betrachtet. Diese ebenfalls präspezifizierte Analyse basiert auf der Annahme, dass ein Tag, an dem ein Patient nach eigenem Ermessen gar keine Notfallmedikation benötigt hat, als „symptomarmer Tag“ vom Patienten angesehen wird.

Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz zu „Tage ohne Notfallmedikation“ beträgt 6,7 Prozent mehr für eine Anoro[®]-Therapie gegenüber einer Tiotropium-Therapie [95 % KI $(3,4; 10,0)$, $p < 0,001$]. Bei einer Studiendauer von 24 Wochen (168 Tagen) entspricht dies einem mittleren Unterschied von mehr als 11 Tagen (6,7% von 168 Tagen) ohne Notfallmedikation. Hochgerechnet auf 1 Jahr wären dies 24,5 Tage mehr ohne Notfallmedikation gegenüber der ZVT mit Tiotropium (6,7% von 365 Tagen).

Ein zusätzliches Plus von 24 symptomarmen Tagen/Jahr gegenüber der ZVT ist aus Sicht von GSK relevant für betroffene Patienten.

FEV₁ Responder: Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 100ml (MCID)

Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen im Talspiegel FEV₁) um mehr als 100ml gilt als patientenrelevant nach Ansicht einer Task Force der Europäischen und der US-amerikanischen Gesellschaften für Pneumologie (ERS, ATS) (⁵Cazzola et al. 2008). Obwohl jeder Unterschied im FEV₁ (auch kleiner als 100ml) als Surrogatparameter etwa in der Schweregradeinteilung der COPD angewendet und vom G-BA nicht als patientenrelevant angesehen wird, wurde ein nachgewiesener Unterschied von >100 ml FEV₁ (Talspiegel) als klinisch bedeutsam festgelegt und als MCID empfohlen, wie in der aktuellen Literatur bestätigt (⁶Jones et al. 2014).

Eine Responderanalyse zum Ansprechen auf mehr als 100ml zeigt zugunsten von Anoro[®] einen signifikanten Vorteil gegenüber der ZVT Tiotropium. Das aus der Meta-Analyse resultierende Relative Risiko beträgt 0,74 (95% KI: 0,66; 0,82, $p < 0,001$); somit wird der Anteil der Non-Responder um 26% reduziert.

Eine relevante Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 100ml betrifft den Bereich der Morbidität und zwar durch Verbesserung des Gesundheitszustandes.

FEV₁-Validierung

Der primäre Endpunkt in allen Dossier-relevanten Studien war der von den Zulassungsbehörden anerkannte und eingeforderte Lungenfunktionsparameter FEV₁. Um zu überprüfen, inwieweit dieser Endpunkt mit etablierten patientenrelevanten Endpunkten wie SGRQ, TDI und Exazerbationen korreliert, wurde im Rahmen des Dossiers eine umfangreiche Meta-Analyse durchgeführt. Darin gingen insgesamt 52 Studien von mindestens 24-wöchiger Dauer an mehr als 60.000 erwachsenen COPD-Patienten ein. Es zeigte sich, dass zwischen Talspiegel FEV₁ und der Lebensqualität (gemessen mittels SGRQ) eine hohe Korrelation zwischen -0,60 und -0,79 vorlag. Ähnliche Korrelationen wurden zwischen Talspiegel FEV₁ und der jährlichen Rate an Exazerbationen bzw. zwischen FEV₁ und der Atemnot (gemessen mittels TDI) beobachtet (mit Werten um -0,60, bzw. 0,57). Im Rahmen dieser Meta-Analyse konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Veränderung von 100ml beim Talspiegel FEV₁ (korrespondierend zur o.g. FEV₁-Responderanalyse) einer Veränderung des SGRQs von -5,89 Punkten entspricht – dieser Wert liegt oberhalb der für SGRQ-etablierten MCID von 4. Ebenso entspricht eine Veränderung von 100 ml FEV₁ einem TDI von 1,88 – auch dieser Wert liegt oberhalb des für TDI relevanten MCID von 1.

Weitere Einzelheiten zu den durchgeführten Analysen finden sich im Abschnitt 4.5.4.

Weiterhin wurden folgende patientenrelevante Endpunkte zwischen Anoro[®] und Tiotropium verglichen, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Meta-Analyse erreicht wurde. Es wurde allerdings bei einigen Endpunkten Heterogenität zwischen den einzelnen Studien beobachtet. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse **primär auf Studienebene** berichtet.

Morbidität

COPD Exazerbationen

In den vorliegenden Studien wurde der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer COPD Exazerbation kam, bestimmt. Die genaue Definition der COPD Exazerbation findet sich in Kapitel 4.3.1.3.1.5). Hinsichtlich des Endpunktes zur COPD Exazerbation zeigte sich in den drei vorgelegten Studien kein einheitliches Bild, so dass die Darstellung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll war. Bei der Einzelbetrachtung der drei Studien zeigten sich in zwei Studien keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Anoro[®] und Tiotropium. In der Studie ZEP117115 konnte eine signifikant geringere Anzahl an COPD Exazerbationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Der Anteil der Patienten mit COPD Exazerbation betrug in der Tiotropium-Gruppe 6,4%, während der Anteil in der Anoro[®]-Gruppe 3,5% betrug; das relative Risiko lag bei 0,548,

mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,302 bis 0,995; $p=0,0476$ Daraus wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Für nachfolgende Endpunkte konnte kein Zusatznutzen gezeigt werden:

Mortalität / sicherheitsrelevante Endpunkte

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) war in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Anoro® und der ZVT aus Tiotropium erkennbar.

Bei zwei betrachteten Endpunkten (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Pneumonie) zeigte sich zwischen den drei Studien ein heterogenes Bild, so dass eine Meta-Analyse als nicht sinnvoll angesehen wurde. Die drei Studien wurden in diesen Fällen einzeln betrachtet. Beim Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Anoro® in der Studie DB2113374. Relativiert wird dieser Befund jedoch maßgeblich dadurch, dass weder die berichteten SUEs noch die Pneumonien vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurden – somit ergibt sich weder ein Hinweis auf einen Zusatznutzen noch ein Hinweis auf einen Zusatzschaden.

Morbidität

TDI Focal Score Gesamtsumme und Responderanalyse

Mit dem Fragebogen TDI wird die Atemnot der Patienten gemessen. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID>1) (⁶Jones et al. 2014) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

Der TDI wurde in zwei der drei RCTs bestimmt. Hinsichtlich des Endpunktes TDI Responder zeigte sich weder in den beiden Studien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Anoro® und Tiotropium.

Diese Ergebnisse widersprechen nicht den signifikanten Ergebnissen in Bezug auf die patientengesteuerte Anwendung von Notfallmedikation. Der untersucherbasierte Fragebogen TDI misst insbesondere Atemnotssymptomatik, während die Dokumentation eines aus Patientensicht „symptomarmen Tages“ ein weiteres Spektrum an Aktivitäten im Sinne einer Partizipation am täglichen Leben umfasst. Die Teilaspekte der Morbidität, die durch TDI und Notfallmedikation erfasst werden, sind inhaltlich eben nicht vollständig identisch.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SGRQ-Fragebogen gemessen, der für die Beurteilung von Dyspnoe bei COPD-Patienten validiert ist. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied ($MCID \geq 4$) (⁶Jones et al. 2014) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

- **SGRQ/ SGRQ Responder**

Von den 3 RCTs lag nur bei einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Anoro[®] gegenüber Tiotropium vor; bei den anderen beiden Studien lag kein signifikanter Unterschied vor. Dieses Bild zeigte sich bei beiden betrachteten Endpunkten (SGRQ/SGRQ Responder).

Die zugehörigen Meta-Analysen zum Vergleich von Anoro[®] gegenüber Tiotropium in Bezug auf SGRQ zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassung zu den Subgruppenanalysen

Über die im Rahmen der Studienprotokolle a priori geplanten Subgruppenanalysen hinausgehend, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen, wie in der Dossievorlage gefordert, durchgeführt. Daraus wurden Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren aufgrund eines Interaktionstest mit einem p-Werte $<0,2$ abgeleitet. Von den insgesamt 152 durchgeführten Interaktionstests resultierten 40 (26%) in p-Werten kleiner als 0,2, so dass hier keine über-zufällige Häufung beobachtet wurde.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten Interaktionstests – getrennt nach a priori geplanten und explorativen post-hoc Analysen (wie von der Dossievorlage gefordert) - aufgeführt:

Tabelle 4-121: Ergebnisse der a priori geplanten und für die Studienberichte ausgewerteten Interaktionstests für Subgruppenanalysen

p-Werte der Interaktionstests in den Studien: DB2113360 DB2113374 ZEP117115	Krankheitsschwere bzw. –stadium		
	Raucherstatus	ICS-Gebrauch	Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol
FEV ₁ (Talspiegel)	0,484 0,075 0,017	0,197 0,925 0,040	0,002 0,026 <0,001
Gewichteter mittlerer FEV ₁	0,776 0,081 0,619	0,398 0,791 0,643	<0,001 0,012 0,955

Tabelle 4-122: Ergebnisse der explorativen post-hoc Interaktionstests für Subgruppenanalysen

p-Werte der Interaktionstests in den Studien: DB2113360 DB2113374 ZEP117115				Zentrums- und Länder- effekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium		
	Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	GOLD Kriterien	ICS-Gebrauch	GOLD Kriterien* ICS-Gebrauch
TDI	0,527 0,376	0,258 0,175	0,151 0,357	- ¹ - ¹	- ¹ - ¹	- ¹ - ¹	
TDI Responder	0,869 0,109	0,001 0,954	0,165 0,770	0,242 0,912	0,352 0,753	0,552 0,244	
Notfallbehandlung (Inhalation pro Studientag)	0,572 0,618 0,821	0,114 0,190 0,592	0,094 0,289 0,747	0,528 0,228 0,183	0,683 0,145 0,489	0,545 0,016 0,325	
Studientage ohne Notfallmedikation	0,879 0,564 0,766	0,227 0,691 0,498	0,008 0,405 0,584	0,083 0,017 0,092	0,932 0,212 0,758	0,406 0,005 0,389	
FEV ₁ (Talspiegel)	0,440 0,040 0,165	0,541 0,736 0,700	0,468 0,124 0,399	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	
Gewichteter mittlerer FEV ₁	0,310 0,391 0,283	0,567 0,977 0,565	0,230 0,076 0,470	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	
FEV ₁ Responder	0,123 0,085 0,075	0,647 0,426 0,353	0,607 0,711 0,179	0,926 0,869 0,955	0,786 0,559 0,465	0,897 0,847 0,866	
SGRQ	0,683 0,695 0,783	0,917 0,840 0,627	0,560 0,356 0,717	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	
SGRQ Responder	0,633 0,824 0,279	0,456 0,795 0,155	0,460 0,495 0,459	0,578 0,710 0,699	0,122 0,327 0,849	0,494 0,415 0,962	
UE	0,549 0,223 0,957	0,073 0,071 0,369	0,299 0,370 0,454	0,667 0,245 0,686	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	
SUE	0,164 0,300 NBB	0,787 0,750 NBB	NBB NBB NBB	NBB 0,136 NBB	- ¹ - ¹ - ¹	- ¹ - ¹ - ¹	

NBB = Nicht berechenbar

p-Werte der Interaktionstests in den Studien: DB2113360 DB2113374 ZEP117115			Zentrums- und Länder- effekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium		
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	GOLD Kriterien	ICS- Gebrauch	GOLD Kriterien* ICS- Gebrauch
*Das Ergebnis des Interaktionstests wird infolge der in Tabelle 4-11 genannten Gründe nicht dargestellt.						

Aus den durchgeführten Subgruppenanalysen konnte kein eindeutiger Hinweis auf Effektmodifikationen durch ICS-Gebrauch, Geschlecht, Region abgeleitet werden. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass bei Patienten ohne gehäufte Exazerbationshistorie im vergangenen Jahr vor Studieneinschluss durch die begleitende Gabe von ICS kein Einfluss auf die Medikamentenwirkung gefunden wurde. Bei insgesamt 3 Subgruppenanalysen wurde in allen 3 Studien ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0,2$) beobachtet:

○ FEV₁ (Talspiegel) - Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol

In allen 3 Studien gab es größere Therapieeffekte zu Gunsten von Anoro[®] in der Subgruppe „Rückbildung der Obstruktion nach SABA“ im Vergleich zu „keine Rückbildung der Obstruktion nach SABA“.

Da die Subgruppe der auf SABAs gut ansprechenden Patienten per se eine Patientengruppe mit relativ größeren FEV₁-Effekten gegenüber Patienten ist, die auf SABAs nicht gut ansprechen, ist dieses Ergebnis erwartet.

○ FEV₁ Responder – Alter

In 2 von 3 Studien fanden sich größere Effekte bei den jüngeren Patienten (DB2113374 und ZEP117115), in einer Studie (DB2113360) hingegen größere Effekte bei den älteren Patienten. Damit ergibt sich kein einheitliches Bild, die entsprechenden p-Werte hatten lediglich Hinweis-Charakter.

○ Studientage ohne Notfallmedikation – GOLD

Bei den Interaktionstests resultierten zwei Hinweise und ein Beleg auf einen möglichen Effektmodifikator insofern, dass Patienten der GOLD-Gruppe III und IV einen größeren Therapieeffekt hätten.

Allerdings zeigt sich in dem ähnlichen Endpunkt Inhalationen pro Tag kein entsprechender Hinweis auf einen Effektmodifikator. Die Frage, ob ein Effektmodifikator vorliegt, kann mit den jetzt vorliegenden Analysen nicht abschließend beantwortet werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus

(abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-123: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie (NCT Identifizier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien zur Pharmakokinetik: COPD-Patienten					
AC4105211 (NCT00732472)	nein	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 250 UMEC 1000 Placebo
AC4108123 (NCT00515502)	nein	ja	abgeschlossen	Einfachgabe	UMEC 250 UMEC 500 UMEC 1000 TIO 18 Placebo
B2C110165	nein	ja	abgeschlossen	Einfachgabe	VI 25 VI 50 VI 100 GW64244H Placebo
B2C108562	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	GW642444H 100 GW642444H 400 SAL 50 Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
DB2113359	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC 125 Placebo
DB2113361	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC 125 VI 25 Placebo
DB2113373	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC 62,5 VI 25 Placebo
DB2114417	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 UMEC 125 UMEC 62,5 VI 25 Placebo

Studie (NCT Identifier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DB2114418	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 UMEC 125 UMEC 62,5 VI 25 Placebo
AC4115408	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	UMEC 62,5 UMEC 125 Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Verum-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
DB2113360	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 VI 25 TIO 18
DB2113374	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 UMEC 125 TIO 18
ZEP117115	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 TIO 18
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
AC4113589	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC 125 UMEC 250 UMEC 500 Placebo
DB2113120	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	UMEC/VI 500/25 Placebo
B2C111045	ja	ja	abgeschlossen	28 Tage	VI 3,0 VI 6,25 VI 12,5 VI 25 VI 50 Placebo

Studie (NCT Identifier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AC4113073	ja	ja	abgeschlossen	14 Tage	UMEC 62,5 UMEC 125 UMEC 250 UMEC 500 UMEC 1000 UMEC 62,5 BID UMEC 125 BID UMEC 250 BID TIO 18 Placebo
AC4115321	ja	ja	abgeschlossen	7 Tage	UMEC 15,6 UMEC 31,25 UMEC 62,5 UMEC 125 UMEC 15,6 BID UMEC 31,25 BID TIO 18 Placebo
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere abgeschlossene Studien in COPD Patienten					
HZC112206	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 50/25 FF/VI 100/25 FF 100 VI 25 Placebo
HZC112207	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	FF/VI 100/25 FF/VI 200/25 FF 100 FF 200 VI 25 Placebo
HZC102871	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 FF/ VI 100/25 FF/ VI 200/25 VI 25
HZC102970	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	FF/ VI 50/25 FF/ VI 100/25 FF/ VI 200/25 VI 25
HZC110946	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 50/25 FF/VI 100/25 FF/VI 200/25 Placebo

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

Studie (NCT Identifier)	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HZC111348	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FF/VI 400/25 Placebo
DB2116132	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC 62,5 VI 25
DB2116133	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 UMEC 62,5 VI 25
HZC113108	nein*	ja	laufend*	24 Wochen	FF/VI 100/25 VI 25 Placebo
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere laufende Studien in COPD Patienten					
DB2114634	nein*	ja	abgeschlossen, Studienbericht liegt noch nicht vor*	24 Wochen	UMEC/VI 125/25 UMEC/VI 62,5/25 Placebo
HZC113782	nein*	ja	laufend*	Erwartete Studiendauer: 15-44 Monate	FF/VI 100/25 FF 100 VI 25 Placebo
DB2116134	nein	ja	abgeschlossen,	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 FP/Sal 500/50
DB2114930	nein	ja	Abgeschlossen Studienbericht noch nicht vor	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 FP/Sal 250/50
DB2114951	nein	ja	laufend	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 FP/Sal 250/50
DB2116960	nein	ja	Studienstart für Q3 2014 geplant.	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 TIO 18
201211	nein	ja	Studienstart für Q3 2014 geplant.	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 Placebo
DB2116961	nein	ja	Studienstart für Q3 2014 geplant.	12 Wochen	UMEC/VI 62,5/25 TIO 18+Indacaterol 150
UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol, FF = Fluticasonfuroat, TIO = Tiotropium, FP = Fluticasonpropionat, SAL = Salmeterol, BID = zweimal täglich					
a Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Modul 5.3.5 des Zulassungsantrags enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.					
* Im Modul 5.3.5 des Zulassungsantrags als Studienvorhaben eingereicht.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-123 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 18.4.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-123 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie für den indirekten Vergleich von Anoro® zu Ultibro® (auf Basis der Ein- und Ausschluss-Kriterien für indirekte Vergleiche, siehe Tabelle 4-5)
Studien zur Pharmakokinetik: COPD-Patienten	
AC4105211	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
AC4108123	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
B2C110165	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol.
B2C108562	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol.
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet	
DB2113359	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2113361	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
DB2114417	E5: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2114418	E5: Studiendauer war nur 12 Wochen.
AC4115408	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebo-kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet	
AC4113589	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
DB2113120	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
B2C111045	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol.
AC4113073	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
AC4115321	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Umeclidinium.
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere abgeschlossene Studien in COPD Patienten	
HZC112206	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
HZC112207	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
HZC102871	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie für den indirekten Vergleich von Anoro® zu Ultibro® (auf Basis der Ein- und Ausschluss-Kriterien für indirekte Vergleiche, siehe Tabelle 4-5)
HZC102970	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
HZC110946	E2: Studie untersucht den Wirkstoff Vilanterol in einem Kombinationsarzneimittel mit Vilanterol, nicht aber in Kombination mit dem Wirkstoff Umeclidinium
HZC111348	E2: Studie untersucht den Wirkstoff Vilanterol in einem Kombinationsarzneimittel mit Vilanterol, nicht aber in Kombination mit dem Wirkstoff Umeclidinium
DB2116132	E5: Studiendauer war nur 2 Wochen.
DB2116133	E5: Studiendauer war nur 2 Wochen.
HZC113108	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Weitere laufende Studien in COPD Patienten	
DB2114634	Studienbericht lag zum Zeitpunkt der Recherche am 18.4.2014 nicht vor
CRT116277	E2: Die in der Studie untersuchte Stärke des Arzneimittels entspricht nicht der zugelassenen.
HZC113782	E2: Studie untersucht nur den Wirkstoff Vilanterol sowie ein anderes Kombinationsarzneimittel mit diesem Wirkstoff.
DB2116960	E5: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2116134	E5: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2114930	E5: Studiendauer war nur 12 Wochen.
DB2114951	E5: Studiendauer war nur 12 Wochen.

4.3.2.1.1.2 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.

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 16. April 2014 in Medline, Medline In-process, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Cochrane CDSR und in der Datenbank vom University of York Centre for Review and Dissemination DARE sowie in der HTA-Datenbank. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4A zusammen mit der Anzahl der pro Datenbank gefundenen Abstracts aufgeführt.

Eine Übersicht über den Prozess der Selektion von Studien ist in Abbildung 4-176 dargestellt.

Insgesamt wurden in den verschiedenen Datenbanken 3006 Abstracts identifiziert, die von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander gesichtet wurden. Davon waren gemäß den vordefinierten Selektionskriterien 95 (3,2%) Abstracts von Interesse. Der Grund für den Ausschluss der anderen Abstracts war das Studiendesign (808 Abstracts), die Population (56 Abstracts), die Intervention (445 Abstracts), vor 2009 veröffentlichtes Konferenz-Abstract (390 Abstracts), Duplikate (1188 Abstracts) und andere Sprache als englisch oder deutsch (24 Abstracts).

Für die 95 interessierenden Abstracts wurden die Volltextartikel bestellt, die wiederum von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander bezüglich der Einschlusskriterien gesichtet wurden. Davon wurden 31 Publikationen in den systematischen Literaturreview eingeschlossen, während 64 Artikel ausgeschlossen wurden. Die Gründe für den Ausschluss waren das Studiendesign (36 Artikel), die Intervention (6 Artikel), der Vergleich (12 Artikel), die Outcomes (2 Artikel), Duplikate (6 Artikel) oder die Sprache (2 Artikel). Die 31 eingeschlossenen Publikationen bezogen sich auf 6 einzelne Studien:

- DB2113360 (1 Quelle) (⁶⁰Anzueto et al. 2013)
- DB2113374 (1 Quelle) (⁶¹Decramer et al. 2013)
- DB2113373 (2 Quellen) (⁶²Donohue et al. 2013; ⁶³Donohue et al. 2013)
- Wedzicha 2013 SPARK (13 Quellen) (⁶⁴Wedzicha et al. 2013; ⁶⁵Wedzicha et al. 2013; ⁶⁶Wedzicha et al. 2013; ⁶⁷Decramer et al. 2013; ⁶⁸Decramer et al. 2013; ⁶⁹Ficker et al. 2013; ⁷⁰Decramer et al. 2013; ⁷¹Ficker et al. 2013; ⁷²Wedzicha et al. 2013; ⁷³Wedzicha et al. 2013; ⁷⁴Ficker et al. 2014; ⁷⁵Wedzicha et al. 2014; ⁷⁶Wedzicha et al. 2014)
- Dahl 2013 ENLIGHTEN (3 Quellen) (⁷⁷Dahl et al. 2012; ⁷⁸Dahl et al. 2013; ⁷⁹Dahl et al. 2012)
- Bateman 2013 SHINE (11 Quellen) (⁸⁰Bateman et al. 2012; ⁸¹Frith et al. 2013; ⁸²Bateman et al. 2012; ⁸³Barnes et al. 2012; ⁸⁴Frith et al. 2013; ⁸⁵Bateman et al. 2013; ⁸⁶Welte et al. 2013; ⁸⁷Bateman et al. 2013; ⁸⁸Chapman et al. 2013; ⁸⁹Chapman et al. 2013; ⁹⁰Chapman et al. 2014)

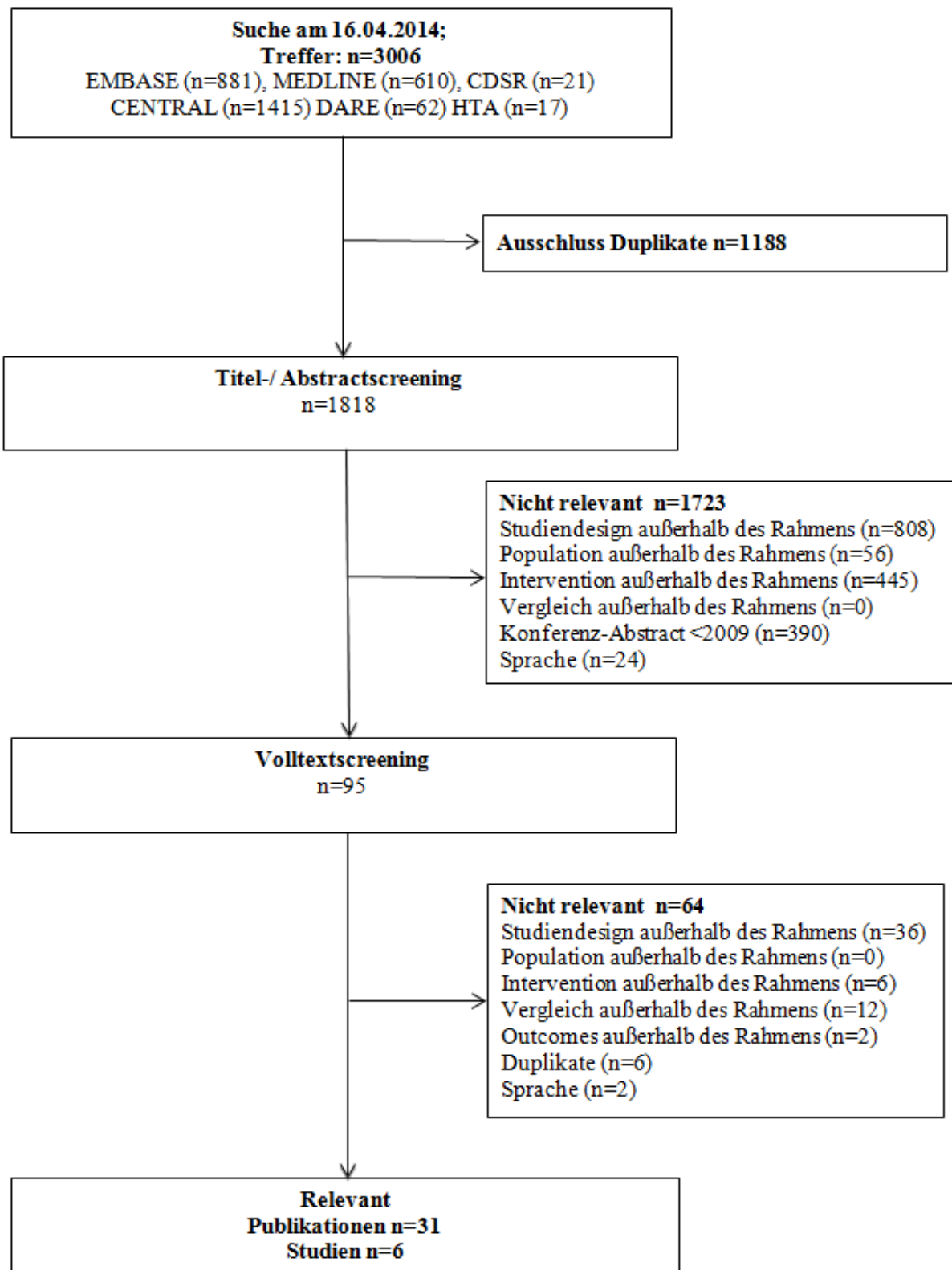


Abbildung 4-176: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für den indirekten Vergleich – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-123) 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 4-125: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Donohue 2013 (DB2113373)	Clinicaltrials.gov (NCT01313650) (⁹¹ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2010-023349-32) (⁹² EU Clinical Trials Register. 2011)	Ja	Ja	Abgeschlossen
DB2113360	Clinicaltrials.gov (NCT01316900) (⁴¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2010-021800-72) (⁴² EU Clinical Trials Register. 2014)	Ja	Nein	Abgeschlossen
DB2113374	Clinicaltrials.gov (NCT01316913) (⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2010-021802-39) (⁴⁷ EU Clinical Trials Register. 2014)	Ja	Nein	Abgeschlossen
ZEP117115	Clinicaltrials.gov (NCT01777334) (⁵¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2012-003973-24) (⁵² EU Clinical Trials Register. 2013)	Ja	Nein	Abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Dahl 2013 ENLIGHTEN	Clinicaltrials.gov (NCT01120717) (⁹³ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-013235-38) (⁹⁴ EU Clinical Trials Register. 2010)	Nein	Ja	Abgeschlossen
Wedzicha 2013 SPARK	Clinicaltrials.gov (NCT01120691) (⁹⁵ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-013256-69) (⁹⁶ EU Clinical Trials Register. 2010)	Nein	Ja	Abgeschlossen
Bateman 2013 SHINE	Clinicaltrials.gov (NCT01202188) (⁹⁷ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-017772-25) (⁹⁸ EU Clinical Trials Register. 2010)	Nein	Ja	Abgeschlossen
GLISTEN	Clinicaltrials.gov (NCT01610037) (⁹⁹ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2012-002057-38) (¹⁰⁰ EU Clinical Trials Register. 2012)	Nein	Nein	Laufend
QUANTIFY	Clinicaltrials.gov (NCT01574651) (¹⁰¹ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2011-004870-26) (¹⁰² EU Clinical Trials Register. 2012)	Nein	Nein	Laufend
NB	Clinicaltrials.gov (NCT01682863) (¹⁰³ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2012-001998-93) (¹⁰⁴ EU Clinical Trials Register. 2012)	Nein	Nein	Laufend
DB2114634	Clinicaltrials.gov (NCT01636713) (¹⁰⁵ ClinicalTrials.gov 2014)	Ja	Nein	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. NB = Nicht berichtet</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-125 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.

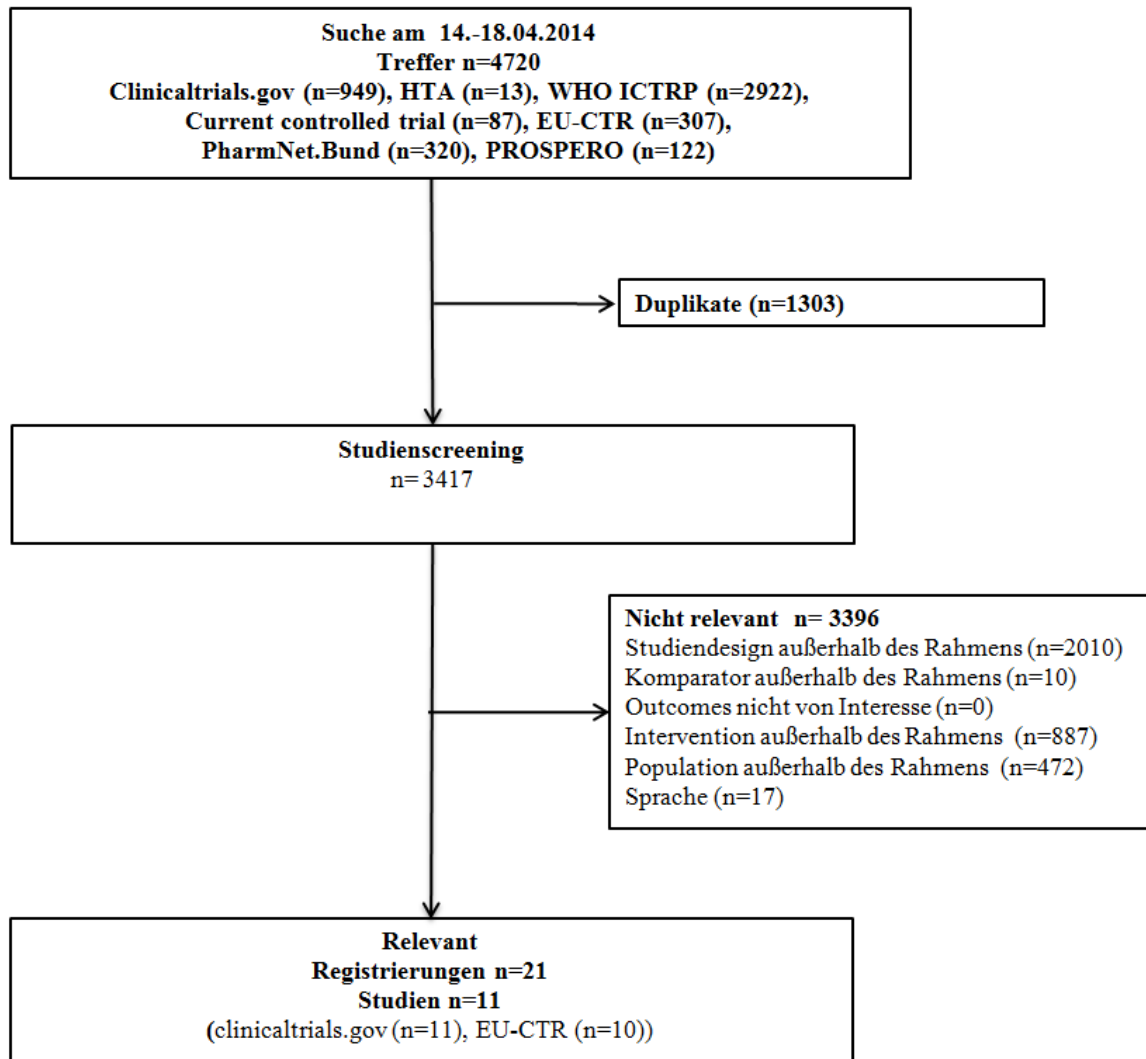


Abbildung 4-177: Flussdiagramm der Suche in Studienregistern für den indirekten Vergleich – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherchen in den klinischen Studienregistern erfolgten zwischen dem 14. und 18. April 2014. Die Selektion relevanter Studien wurde gemäß den in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Selektionskriterien durchgeführt. Alle Da viele Internetseiten Literaturquellen von Internetseiten anderer Studienregister importieren, wurden bei den Suchen viele Duplikate gefunden. Insgesamt wurden 21 Registrierungen für 11 Studien identifiziert, die für einen ITC von Interesse sind. Für diese gaben nur 6 Studienregister auf der Internetseite Ergebnisse an.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-126: Studienpool indirekter Vergleich– Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo kontrollierte Studien – zu bewertendes Arzneimittel						
Donohue 2013 (DB2113373)	ja	ja	nein	ja (¹⁰⁶ GlaxoSmith Kline 2012)	ja Clinicaltrials.gov (NCT01313650) (⁹¹ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2010-023349-32) (⁹² EU Clinical Trials Register. 2011)	ja (⁶² Donohue et al. 2013) (⁶³ Donohue et al. 2013)
Aktiv kontrollierte Studien – zu bewertendes Arzneimittel						
DB2113374	ja	ja	nein	ja (³⁵ GlaxoSmith Kline 2012)	ja Clinicaltrials.gov (NCT01316913) (⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2010-021802-39) (⁴⁷ EU Clinical Trials Register. 2014)	ja (⁶¹ Decramer et al. 2013)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d (ja/nein [Zitat])
DB2113360	ja	ja	nein	ja (³⁴ GlaxoSmith Kline 2012)	ja Clinicaltrials.gov (NCT01316900) (⁴¹ ClinicalTrials.gov v 2013) EU-CTR (2010-021800-72) (⁴² EU Clinical Trials Register. 2014)	ja (⁶⁰ Anzueto et al. 2013)
ZEP117115	ja	ja	nein	ja (³² GlaxoSmith Kline 2013)	ja Clinicaltrials.gov (NCT01777334) (⁵¹ ClinicalTrials.gov v 2013) EU-CTR (2012-003973-24) (⁵² EU Clinical Trials Register. 2013)	nein
Aktive kontrollierte Studien - Vergleichstherapie						
Wedzicha 2013 SPARK	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov (NCT01120691) (⁹⁵ ClinicalTrials.gov v 2013) EU-CTR (2009-013256-69) (⁹⁶ EU Clinical Trials Register. 2010)	Ja (⁶⁴ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁵ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁶ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁷ Decramer et al. 2013; ⁶⁸ Decramer et al. 2013; ⁶⁹ Ficker et al. 2013; ⁷⁰ Decramer et al. 2013; ⁷¹ Ficker et al. 2013; ⁷² Wedzicha et al. 2013; ⁷³ Wedzicha et al. 2013; ⁷⁴ Ficker et al. 2014; ⁷⁵ Wedzicha et al. 2014; ⁷⁶ Wedzicha et al. 2014)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo kontrollierte Studien - Vergleichstherapie						
Dahl 2013 ENLIGHTEN	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov (NCT01120717) (⁹³ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-013235-38) (⁹⁴ EU Clinical Trials Register. 2010)	Ja (⁷⁷ Dahl et al. 2012; ⁷⁸ Dahl et al. 2013; ⁷⁹ Dahl et al. 2012)
Placebo und aktiv kontrollierte Studien – Vergleichstherapie						
Bateman 2013 SHINE	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov (NCT01202188) (⁹⁷ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-017772-25) (⁹⁸ EU Clinical Trials Register. 2010)	Ja (⁸⁰ Bateman et al. 2012; ⁸¹ Frith et al. 2013; ⁸² Bateman et al. 2012; ⁸³ Barnes et al. 2012; ⁸⁴ Frith et al. 2013; ⁸⁵ Bateman et al. 2013; ⁸⁶ Welte et al. 2013; ⁸⁷ Bateman et al. 2013; ⁸⁸ Chapman et al. 2013; ⁸⁹ Chapman et al. 2013; ⁹⁰ Chapman et al. 2014)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Der Stand der Information für die Zitate der bibliographischen Literaturrecherche ist der 16.04.2014, das Datum der Recherche. Im Mai 2014 wurden die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 publiziert (⁵⁵Decramer et al. 2014)</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Alle Studien waren randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien. Zwei Studien (Wedzicha 2013 SPARK und Bateman 2013 SHINE) schlossen eine Behandlung mit Tiotropium 18 mcg in einem offenen Arm ein, die anderen Arme dieser Studien waren doppelblind. DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 waren Doppelblindstudien mit Double-Dummy-Design, in denen der primäre Wirksamkeitsendpunkt der FEV₁ (Talspiegel) war. In den Studien Donohue 2013 (DB2113373) und Bateman 2013 SHINE war der primäre Endpunkt ebenfalls der FEV₁ (Talspiegel). Der primäre Endpunkt der Wedzicha 2013 SPARK-Studie war die Rate mäßig schwerer oder schwerer Exazerbationen und der primäre Endpunkt der Dahl 2013 ENLIGHTEN-Studie war die Anzahl der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Die Wedzicha 2013 SPARK-Studie (64 Wochen) und die Dahl 2013 ENLIGHTEN-Studie (52 Wochen) waren erheblich länger als die anderen Studien, deren Dauer 26 Wochen (Bateman 2013 SHINE) bzw. 24 Wochen (Donohue 2013 (DB2113373), DB2113374, DB2113360 und ZEP117115) betrug.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

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

Tabelle 4-127: Charakterisierung der eingeschlossenen – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, paralle/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Donohue 2013 (DB2113373)	Randomisierte doppel- blinde, Placebo- kontrollierte parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren FEV ₁ /FVC $< 0,70$ FEV ₁ $\leq 70\%$ des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnoe-Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=414 UMEC (62,5 mcg QD): N=421 VI (25 mcg QD): N=421 Placebo (QD): N=280	Run-in-Phase: 7-14 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	163 Zentren in 13 Ländern (USA, Russland, Bulgarien, Kanada, Tschechische Republik, Polen, Chile, Südafrika, Spanien, Griechenland, Japan, Mexiko, Thailand) März 2011 – April 2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI Focal Score, Verwendung von Salbutamol als Notfallmedikation, SGRQ-Gesamtscore, Inzidenz unerwünschter Ereignisse Weitere, untersuchte Endpunkte wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.
DB2113374	Randomisierte doppel- blinde, double-dummy, aktiv kontrollierte parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren FEV ₁ /FVC $< 0,70$ FEV ₁ $\leq 70\%$ des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnoe-Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (125/25 mcg QD): N=217 UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=218 UMEC (125 mcg QD): N=222 Tiotropium (18 mcg QD): N=215	Run-in-Phase: 7-10 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	95 Studienzentren in 10 Ländern: Argentinien (5), Australien (10), Chile (7), Deutschland (16), Kanada (10), Korea (17), Mexiko (2), Rumänien (3), Südafrika (6) und USA (19). März 2011 – April 2012	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ (Talspiegel) am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase. <u>Sekundärer Endpunkt</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24 <u>Weitere Endpunkte:</u> Die weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit, patientenrelevanten Lebensqualität und der Sicherheit und Verträglichkeit sind in Anhang 4E aufgeführt

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, paralle/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DB2113360	Randomisierte doppelblinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥ 10 Pack-Jahren FEV ₁ /FVC $< 0,70$ FEV ₁ $\leq 70\%$ des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnoe-Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (125/25 mcg QD): N=216 UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=212 VI (25 mcg QD): N=209 Tiotropium (18 mcg QD): N=209	Run-in-Phase: 7-10 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	91 Studienzentren in 9 Ländern: Deutschland (17), Italien (8), Mexiko (4), Peru (8), Polen (7), Rumänien (4), Russische Föderation (11), Ukraine (13) und USA (19). März 2011 – April 2012	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ (Talspiegel) am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase. <u>Sekundärer Endpunkt</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24 <u>Weitere Endpunkte:</u> Die weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit, patientenrelevanten Lebensqualität und der Sicherheit und Verträglichkeit sind in Anhang 4E aufgeführt
ZEP117115	Randomisierte doppelblinde, double-dummy aktiv kontrollierte parallele multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 J) Bestätigte COPD Erkrankung Aktiver oder früherer Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren FEV ₁ /FVC $< 0,70$ FEV ₁ $\leq 70\%$ des Normwertes (post Salbutamol) Atemnot: Dyspnoe-Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale	UMEC/VI (62,5/25 mcg QD): N=454 Tiotropium (18 mcg QD): N=451	Run-in-Phase: 7-10 Tage Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	71 Studienzentren in 8 Ländern: Bulgarien (7), Deutschland (10), Kanada (11), Rumänien (7), Russische Föderation (8), Spanien (4), Ungarn (6) und USA (18). Januar 2013 - Oktober 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase. <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24 <u>Weitere Endpunkte:</u> Die weiteren Endpunkte zur Wirksamkeit, patientenrelevanten Lebensqualität und der Sicherheit und Verträglichkeit sind in Anhang 4E aufgeführt

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Wedzicha 2013 SPARK	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie mit Parallelgruppen Hinweis: Der Tiotropium-Arm war unverblindet	COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren, FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ : <50% vom Normwert, aktive oder frühere Raucher, Raucheranamnese: ≥ 10 Packungsjahren, Exazerbationshistorie: ≥ 1 (mäßig schwer oder schwer) in den letzten 12 Monaten	QVA149 (110/50 mcg QD): N=741 Glycopyrronium (50 mcg QD): N=741 Tiotropium (18 mcg QD): N=742	Behandlungsphase: 64 Wochen Run-in-Phase: 2 Wochen	362 Zentren in 27 Ländern (Argentinien, Österreich, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Frankreich, Finnland, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Peru, Philippinen, Polen, Russland, Slowakei, Südafrika, Spanien, UK, USA) April 2010 – Juli 2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Rate mäßig schwerer bis schwerer COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Sonstige Wirksamkeitsergebnisse bezüglich Exazerbationen, bronchodilatatorische Wirkung (FEV ₁ vor der nächsten Dosis oder Talspiegel), Gesundheitszustand (SGRQ-Gesamtscore), Verwendung von Salbutamol als Notfallmedikation, unerwünschte Ereignisse
Dahl 2013 ENLIGHTEN	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit Parallelgruppen	COPD-Patienten (Stadium II oder III) im Alter ≥ 40 Jahren FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ : <80% und $\geq 30\%$ vom Normwert, Raucheranamnese: Gesamtsymptomscore ≥ 10 (Addition der Scores der Symptome morgens und abends, d. h. Husten, Giemen, Sputumproduktion/-farbe, Atemnot von ≥ 1) an 4 der 7 Tage vor der Randomisierung	QVA149 (110/50 mcg QD): N=226 Placebo (QD): N=113	Auswaschphase vor dem Screening: bis zu 7 Tage Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-Up Phase: 30 Tage	53 Zentren in Europa, Kanada, Asien (Indien, Korea) und Südafrika April 2010 – Dezember 2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse; <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Vitalparameter, Elektrokardiogramme, Laborergebnisse und bronchodilatatorische Wirkungen (FEV ₁ vor der nächsten Dosis, FVC)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Bateman 2013 SHINE	Randomisierte, doppelblinde, Placebo- kontrollierte, multizentrische Studie mit Parallelgruppen Hinweis: Der Tiotropium-Arm war unverblindet	COPD-Patienten (Stadium II oder III) im Alter ≥ 40 Jahren FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ : $\geq 30\%$ und <80% vom Normwert aktive oder frühere Raucher Raucheranamnese: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbationshistorie: NB	QVA149 (110/50 mcg QD): N=475 Indacaterol (150 mcg QD): N=477 Glycopyrronium (50 mcg QD): N=475 Tiotropium (18 mcg QD): N=483 Placebo (QD): N=234	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen Follow-Up Phase: 30 Tage	301 Zentren in 27 Ländern (Argentinien, Australien, Bulgarien, Kanada, China, Finnland, Frankreich, Deutschland, Guatemala, Ungarn, Indien, Japan, Mexiko, Niederlande, Panama, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA) September 2010 – März 2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI Focal Score, SGRQ- Gesamtscore, tägliche Verwendung einer Notfallmedikation, Sicherheit und Verträglichkeit Weitere, untersuchte Endpunkte wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Siehe dazu auch Tabelle Tabelle 4-16.

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<Gruppe 5>	Weitere Behandlungscharakteristika
Donohue 2013 (DB2113373)	UMEC/VI 62,5/25 mcg QD (verabreicht mit NDPI)	UMEC 62,5 mcg QD (verabreicht mit NDPI)	VI 25 mcg QD (verabreicht mit NDPI)	Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	NZ	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb
DB2113374	UMEC/VI 125/25 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	UMEC/VI 62,5/25 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	UMEC 125 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	Tiotropium 18 mcg QD (verabreicht mit HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	NZ	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb
DB2113360	UMEC/VI 125/25 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	UMEC/VI 62,5/25 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	VI 25 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	Tiotropium 18 mcg QD (verabreicht mit HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	NZ	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent, war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<Gruppe 5>	Weitere Behandlungscharakteristika
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25 mcg QD (verabreicht mit NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit HandiHaler)	Tiotropium 18 mcg QD (verabreicht mit HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit NDPI)	NZ	NZ	NZ	Keine Vorbehandlung. Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt, sofern dieses 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird. Inhalative Kortikosteroide bis zu einer Dosis Fluticason von 1.000 mcg/Tag oder äquivalent, war als Begleitmedikation erlaubt, sofern die Dosis stabil blieb.
Wedzicha 2013 SPARK	QVA149 (Indacaterol/ Glycopyrroni um 110/50 mcg) QD (verabreicht mit Breezhaler)	Glycopyrron ium 50 mcg QD (verabreicht mit Breezhaler)	Tiotropium 18 mcg QD (verabreicht mit HandiHaler)	NZ	NZ	Keine Vorbehandlungsphase. Salbutamol wurde während der Studie als Bedarfsmedikation zur Verfügung gestellt. Die Anwendung inhalativer Kortikosteroide während der Studie war erlaubt, sofern die Dosis (oder das Äquivalent) stabil blieb.
Dahl 2013 ENLIGHTEN	QVA149 (Indacaterol/ Glycopyrroni um 110/50 mcg) QD (verabreicht mit Breezhaler)	Placebo QD (verabreicht mit Breezhaler)	NZ	NZ	NZ	Salbutamol wurde während der Studie als Notfallmedikation zur Verfügung gestellt. Die Anwendung inhalativer Kortikosteroide während der Studie war erlaubt.
Bateman 2013 SHINE	QVA149 (Indacaterol/ Glycopyrroni um 110/50 mcg) QD (verabreicht mit Breezhaler)	Indacaterol 150 mcg QD (verabreicht mit Breezhaler)	Glycopyrron ium 50 mcg QD (verabreicht mit Breezhaler)	Tiotropium 18 mcg QD (verabreicht mit HandiHaler)	Placebo QD (verabreicht mit Breezhaler)	Salbutamol, verabreicht mit einem treibmittelbetriebenen Dosier-Inhalator (pMDI), wurde als Notfallmedikation zur Verfügung gestellt. Die Anwendung inhalativer Kortikosteroide und intranasaler Kortikosteroide während der Studie war erlaubt, sofern die Dosierungen und Dosierungsschemata konstant blieben.
NB = nicht berichtet NZ = nicht zutreffend						

Siehe dazu auch Tabelle 4-16.

Tabelle 4-129: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich (1) – Studien für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	ITT	In den 12 Monaten vor der Screeningvisite angegebene COPD Exazerbationen			
		<2 COPD Exazerbationen (keine Therapie erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerbationen (Therapie erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerbationen (Krankenhaus- aufenthalt erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerbationen n (%)
Donohue 2013 (DB2113373)					
Placebo	280	NB	259 (92)	276 (99)	NB
Vilanterol 25 mcg + Umeclidinium 62,5 mcg	413	NB	386 (93)	407 (99)	NB
DB2113374					
Tiotropium; 18 mcg; QD	215	NB	192 (89)	215 (100)	NB
Vilanterol 25 mcg + Umeclidinium 62,5 mcg	217	NB	198 (91)	216 (>99)	NB
DB2113360					
Tiotropium; 18 mcg; QD	208	NB	190 (91)	201 (96)	NB
Vilanterol 25 mcg + Umeclidinium 62,5 mcg	212	NB	198 (94)	210 (99)	NB
ZEP117115					
Tiotropium; 18 mcg; QD	451	446 (99)	437 (97)	450 (>99)	NB
Vilanterol 25 mcg + Umeclidinium 62,5 mcg	454	450 (99)	442 (98)	453 (>99)	NB
Dahl 2013 ENLIGHTEN					
Placebo	113 ¹	NB	NB	NB	104 (92)
QVA149 (110 mcg Indacaterol/50 mcg Glycopyrronium); QD	226 ¹	NB	NB	NB	210 (93)
Wedzicha 2013 SPARK					
Tiotropium 18 mcg; QD	742 ¹	NB	NB	NB	563 (76)
QVA149 (110 mcg Indacaterol/50 mcg Glycopyrronium); QD	741 ¹	NB	NB	NB	565 (77)

Studie Gruppe	ITT	In den 12 Monaten vor der Screeningvisite angegebene COPD Exazerbationen			
		<2 COPD Exazerbationen (keine Therapie erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerbationen (Therapie erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerbationen (Krankenhaus- aufenthalt erforderlich) n (%)	<2 COPD Exazerbationen n (%)
Bateman 2013 SHINE					
Placebo	234 ¹	NB	NB	NB	221(95)
Tiotropium 18 mcg; QD	483 ¹	NB	NB	NB	456 (95)
QVA149 (110 mcg Indacaterol/50 mcg Glycopyrronium); QD	475 ¹	NB	NB	NB	446 (94)
NB = Nicht berichtet. ¹ randomisierte Patienten					

Tabelle 4-130: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich (2) – Studien für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht		BMI	Raucher Status	Packungsjahre
			Jahre Mittelwert (Min-Max)	Männlich n (%)			
Donohue 2013 (DB2113373)							
UMEC/VI 62,5/25 mcg	413	63,1 (40-86)	305 (74)	108 (26)	26,80 (14,8-48,5)	203 (49)	46,5 (10-180)
UMEC 62,5 mcg	418	64,0 (40-93)	298 (71)	120 (29)	25,70 (14,5-47,1)	207 (50)	46,8 (10-225)
VI 25mcg	421	62,7 (40-88)	285 (68)	136 (32)	26,00 (15,6-48,3)	199 (47)	44,7 (10-159)
Placebo	280	62,2 (40-83)	195 (70)	85 (30)	26,50 (12,3-48,1)	150 (54)	47,2 (10-185)
DB2113360							
UMEC/VI 125/25 mcg	214	62,9 (43-82)	151 (71)	63 (29)	26,00 (16,7-43,4)	124 (58)	43,5 (10-180)
UMEC/VI 62,5/25 mcg	212	63,0 (42-85)	148 (70)	64 (30)	26,55 (16,6-55,9)	98 (46)	44,8 (10-250)
VI 25mcg	209	63,2 (40-84)	143 (68)	66 (32)	26,50 (15,2-47,1)	106 (51)	41,6 (10-174)
Tiotropium 18 mcg	208	62,6 (41-88)	140 (67)	68 (33)	26,75 (15,4-49,6)	99 (48)	41,9 (10-150)
DB2113374							
UMEC/VI 125/25 mcg	215	63,8 (42-84)	148 (69)	67 (31)	25,70 (15,8-52,5)	96 (45)	46,9 (10-132)
UMEC/VI 62,5/25 mcg	217	65,0 (40-85)	140 (65)	77 (35)	25,60 (14,5-47,9)	92 (42)	47,8 (10-150)
UMEC 125 mcg	222	64,5 (40-84)	148 (67)	74 (33)	25,95 (14,6-52,4)	98 (44)	47,6 (10-190)
Tiotropium 18 mcg	215	65,2 (41-83)	153 (71)	62 (29)	25,30 (15,1-53,2)	102 (47)	54,0 (10-265)
ZEP117115							
UMEC/VI 62,5/25 mcg	454	61,9 (40-88)	310 (68)	144 (32)	27,10 (17,0-50,5)	270 (59)	44,1 (10-176)
Tiotropium 18 mcg	451	62,7 (40-85)	303 (67)	148 (33)	26,40 (14,4-45,4)	243 (54)	44,4 (10-156)
Dahl 2013 ENLIGHTEN							
QVA149 110/50 mcg	225	62,5 (NB)	174 (77,3)	NB	NB	102 (45,3)	36,3 (NB)
Placebo	113	62,9 (NB)	86 (76,1)	NB	NB	51 (45,1)	38,1 (NB)

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

Wedzicha 2013 SPARK							
QVA149 110/50 mcg	729	63,1 (NB)	556 (76)	NB	NB	277 (38)	45 (NB)
Glycopyrronium 50 mcg	740	63,1 (NB)	542 (73)	NB	NB	283 (38)	44 (NB)
Tiotropium 18 mcg	737	63,6 (NB)	553 (75)	NB	NB	270 (37)	47 (NB)
Bateman 2013 SHINE							
QVA149 110/50 mcg	474	64,0 (NB)	362 (NB)	NB	NB	192 (40,5)	NB
Indacaterol 150 mcg	476	63,6 (NB)	354 (NB)	NB	NB	184 (38,7)	NB
Glycopyrronium 50 mcg	473	64,3 (NB)	365 (NB)	NB	NB	189 (40,0)	NB
Tiotropium 18 mcg	480	63,5 (NB)	360 (NB)	NB	NB	189 (39,4)	NB
Placebo	232	64,4 (NB)	169 (NB)	NB	NB	93 (40,1)	NB
NB=Nicht berichtet							
Quellen: (¹⁰⁶ GlaxoSmithKline 2012): Tab. 5.13; Tab. 5.21; (³⁴ GlaxoSmithKline 2012): Tab. 5.11, Tab. 5.22.; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012): Tab. 5.11, Tab. 5.22, Tab. 5.23; (³² GlaxoSmithKline 2013): Tab. 5.09, Tab. 5.19, Tab. 5.20; (⁷⁷ Dahl et al. 2012; ⁷⁸ Dahl et al. 2013; ⁷⁹ Dahl et al. 2012): Tab. 1; (⁶⁴ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁵ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁶ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁷ Decramer et al. 2013; ⁶⁸ Decramer et al. 2013; ⁶⁹ Ficker et al. 2013; ⁷⁰ Decramer et al. 2013; ⁷¹ Ficker et al. 2013; ⁷² Wedzicha et al. 2013; ⁷³ Wedzicha et al. 2013; ⁷⁴ Ficker et al. 2014; ⁷⁵ Wedzicha et al. 2014; ⁷⁶ Wedzicha et al. 2014): Tab. 1; (⁸⁰ Bateman et al. 2012; ⁸¹ Frith et al. 2013; ⁸² Bateman et al. 2012; ⁸³ Barnes et al. 2012; ⁸⁴ Frith et al. 2013; ⁸⁵ Bateman et al. 2013; ⁸⁶ Welte et al. 2013; ⁸⁷ Bateman et al. 2013; ⁸⁸ Chapman et al. 2013; ⁸⁹ Chapman et al. 2013; ⁹⁰ Chapman et al. 2014): Tab. 1.							

Siehe dazu auch Tabelle 4-18.

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

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

Alle in den ITC eingeschlossenen Studien waren randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien mit Parallelgruppen. In der Bateman 2013 SHINE- und der Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurde angegeben, dass Tiotropium 18 mcg unverblindet zur Verfügung gestellt wurde. Außerdem hatten die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 ein Double-Dummy-Design, während Donohue 2013 (DB2113373), Bateman 2013 SHINE, Dahl 2013 ENLIGHTEN und Wedzicha 2013 SPARK Doppelblindstudien ohne Double-Dummy-Design waren. Die Studiendesigns der eingeschlossenen Studien sind ähnlich genug, um in den ITC eingeschlossen werden zu können.

An allen Studien nahmen Patienten über 40 Jahren mit COPD und einer Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren teil. In die Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurden mehr Patienten mit schwerer COPD aufgenommen als in die übrigen Studien. An der Wedzicha 2013 SPARK-Studie nahmen Patienten mit COPD im Stadium III oder IV (schwere oder sehr schwere COPD nach den GOLD-Leitlinien) teil, die einen FEV₁/FVC-Quotienten unter 70% und ein FEV₁ unter 50% vom Normwert sowie im vorangegangenen Jahr mindestens eine Exazerbation hatten, die mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder beiden behandelt werden musste.

Dagegen nahmen an den anderen Studien Patienten mit mäßig schwerer oder schwerer (Stadium II oder III) COPD teil, die einen FEV₁/FVC-Quotienten unter 70% und ein FEV₁ unter 70% vom Normwert hatten; es war kein Einschlusskriterium bezüglich der Anzahl der Exazerbationen im vorangegangenen Jahr vorgesehen.

Infolge dieser unterschiedlichen Einschlusskriterien wies die Wedzicha 2013 SPARK-Studie bezüglich des COPD-Schweregrads bei Studienbeginn Unterschiede gegenüber den anderen Studien auf. Aus demselben Grund war der Anteil der Patienten in der Wedzicha 2013 SPARK-Studie, die bei Studienbeginn ICS anwendeten, höher (75%) als in den anderen Studien (im Durchschnitt 51%). Zudem war in der Wedzicha 2013 SPARK-Studie das FEV₁ bei Studienbeginn niedriger (37,2% des Normwertes) als in den anderen Studien (FEV₁ betrug in den verschiedenen Behandlungsarmen 46,2% bis 59,4% des Normwertes).

Die sonstigen Patientencharakteristika waren in allen Studien homogen. Der Prozentsatz der Männer in den Studienarmen betrug 65% bis 77,3% und das mittlere Alter lag in den verschiedenen Behandlungsarmen der Studien bei 61,9 bis 65,0 Jahren. In allen Studien war eine Begleittherapie mit ICS erlaubt, jedoch mussten langwirksame Bronchodilatoren vor dem Eintritt in alle Studien abgesetzt werden.

Infolgedessen ist zu erwarten, dass die Studien Donohue 2013 (DB2113373), DB2113374, DB2113360, ZEP117115, Bateman 2013 SHINE und Dahl 2013 ENLIGHTEN ähnlich genug

sind, um den Einschluss in einen ITC zu erlauben. Die schwerer erkrankte Patientenpopulation der Wedzicha 2013 SPARK-Studie könnte eine klinische Heterogenität in den ITC bringen. Möglicherweise hat der COPD-Schweregrad in dieser Studie anders als bei den anderen Studien Einfluss auf die Schätzer der relativen Wirksamkeit von QVA149 versus Tiotropium 18 mcg. Um den Einfluss auf die Schätzer der relativen Wirksamkeit von UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. QVA149 im ITC zu beurteilen, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ein- bzw. Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Die geringe Zahl der in den jeweiligen Direktvergleich einbezogenen Studien (d. h. weniger als 5) erlaubte keine Meta-Regression.

Die in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, eingeschlossenen Patienten stammen in numerisch repräsentativer Weise auch aus Deutschland. Innerhalb der Einschlusskriterien für die Studien wurde jeweils eine COPD-Diagnose gefordert, die auch den in der NVL vorgegebenen und in Deutschland praktizierten Diagnosekriterien für COPD entsprechen. Somit sind die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-131: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Donohue 2013 DB2113373	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113360	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Wedzicha 2013 SPARK	ja	nein	nein	nein	nein	ja	hoch
Dahl 2013 ENLIGHTEN	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	niedrig
Bateman 2013 SHINE	ja	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ausführliche Begründung zu den drei Studien DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2.

Alle Studien waren randomisierte Doppelblindstudien und DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 hatten auch ein Double-Dummy-Design. In den CSRs dieser Studien wurde das Randomisierungsverfahren angegeben. Sowohl Patienten, Betreuer als auch Studienärzte waren bezüglich der Behandlungen verblindet und über alle Ergebnisse wurde wie geplant berichtet. Bei einem Studienarzt in Studie DB2113360 wurde eine Verletzung der Standards der guten klinischen Praxis (GCP-Leitlinien) festgestellt. Die Patienten des betreffenden Zentrums wurden von der Analyse ausgeschlossen (20 Patienten). Aus diesem Grund wurde bei „sonstige Aspekte“ „Ja“ eingetragen. Da das Design und die Durchführung der Studie jedoch dem Standard genügten, ist zu erwarten, dass der Ausschluss dieses Zentrums nicht zu einer Verzerrung auf Studienebene führt.

In der Dahl 2013 ENLIGHTEN-Studie wurde nur das Randomisierungsverhältnis angegeben, jedoch keine Details zum Randomisierungsverfahren und zur Verdeckung der Gruppeneinteilung. Deshalb ist nicht klar, ob ein geeignetes Randomisierungsverfahren verwendet wurde. Aufgrund des doppelblinden Designs der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Betreuer verblindet. Es liegt kein Hinweis darauf vor, dass die Berichterstattung selektiv war oder eine ergebnisgesteuerte Auswertung erfolgte. Ein Problem in dieser Studie bestand darin, dass der QVA149-Arm aus Patienten mit schwererer Erkrankung als im Placebo-Arm bestand. Da diese Unausgewogenheit der Behandlungsarme Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnte, wurde das Item „keine sonstigen Aspekte“ mit „Nein“ bewertet. Auch wenn dies möglicherweise die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben könnte, waren das Design und die Durchführung der Studie korrekt, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet wurde.

Die Studien Wedzicha 2013 SPARK und Bateman 2013 SHINE wurde randomisiert aber nicht für alle Behandlungsarme verblindet durchgeführt. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid erfolgte open-label, alle anderen Behandlungsarme waren verblindet. Für die Studie Wedzicha 2013 SPARK wurden Ergebnisse der Subgruppenanalysen und bestimmter Endpunkte zudem nicht berichtet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde deshalb für beide Studien als hoch eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-132: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	SGRQ	TDI	Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	FEV ₁ (Talspiegel)
Donohue 2013 (DB2113373)	ja	ja	ja	ja
DB2113374	ja	ja	ja	ja
DB2113360	ja	ja	ja	ja
ZEP117115	ja	nein	ja	ja
Wedzicha 2013 SPARK	ja	nein	nein	ja
Dahl 2013 ENLIGHTEN	nein	nein	nein	ja
Bateman 2013 SHINE	ja	ja	ja	ja

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 SGRQ – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	UMEC/VI 62,5/25 mcg	Tiotropium 18 mcg	Placebo	QVA149
1	Donohue 2013 (DB2113373)	•		•	
3	DB2113374 DB2113360 ZEP117115	• • •	• • •		
1	Wedzicha 2013 SPARK		•		•

Anzahl Studien	Studie	UMEC/VI 62,5/25 mcg	Tiotropium 18 mcg	Placebo	QVA149
1	Bateman 2013 SHINE		•	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Beim systematischen Literaturreview wurden sechs Studien gefunden, in denen Daten zum SGRQ nach 24 Wochen angegeben wurden, d.h. die Studien Wedzicha 2013 SPARK, Bateman 2013 SHINE, Donohue 2013 (DB2113373), DB2113360, DB2113374 und ZEP117115. Die Bateman 2013 SHINE-Studie konnte in beide ITCs eingeschlossen werden, da diese Studie sowohl einen Vergleich von QVA149 mit Tiotropium 18 mcg als auch einen Vergleich von QVA149 mit Placebo erlaubte.

Das folgende Netzwerk von Studien konnte entwickelt werden.

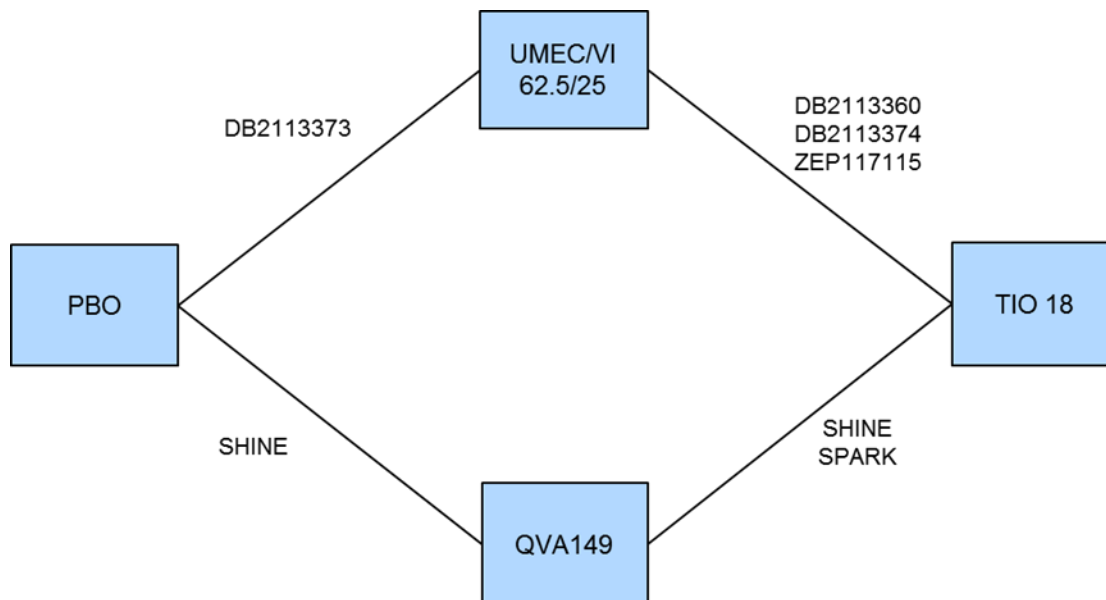


Abbildung 4-178: Netzwerk-Diagramm für SGRQ (nach 24 Wochen)

In der Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurde im Vergleich zu den anderen Studien eine klinische Heterogenität festgestellt. An der Wedzicha 2013 SPARK-Studie nahm eine schwerer erkrankte Patientenpopulation (mit schwerer bis sehr schwerer COPD) teil als an den anderen in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellten Studien (mäßig schwer bis schwer). Um den Einfluss dieser Heterogenität zu beurteilen, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie durchgeführt.

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von SGRQ (nach 24 Wochen)

Studie	Operationalisierung
Donohue 2013 (DB2113373)	<p>Die patientenrelevante Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Der SGRQ ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen ist ein patientenzentriertes Instrument und wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu den Studienvisits V2 (Tag 1), V4 (Tag 28), V6 (Tag 84) und V8 (Tag 168) angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, der klinisch relevante minimale Unterschied des Gesamtscores von 4 Einheiten wurde bei der Analyse berücksichtigt. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Die vergleichende Auswertung erfolgte für die Veränderung der Scores gegenüber der Baseline mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen</p>
DB2113374	<p>Die patientenrelevante Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Der SGRQ ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen ist ein patientenzentriertes Instrument und wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu den Studienvisits V2 (Tag 1), V4 (Tag 28), V6 (Tag 84) und V8 (Tag 168) angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, der klinisch relevante minimale Unterschied des Gesamtscores von 4 Einheiten wurde bei der Analyse berücksichtigt. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Die vergleichende Auswertung erfolgte für die Veränderung der Scores gegenüber der Baseline mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
DB2113360	<p>Die patientenrelevante Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Der SGRQ ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen ist ein patientenzentriertes Instrument und wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu den Studienvisits V2 (Tag 1), V4 (Tag 28), V6 (Tag 84) und V8 (Tag 168) angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, der klinisch relevante minimale Unterschied des Gesamtscores von 4 Einheiten wurde bei der Analyse berücksichtigt. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Die vergleichende Auswertung erfolgte für die Veränderung der Scores gegenüber der Baseline mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen.</p>

ZEP117115	<p>Die patientenrelevante Lebensqualität wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Der SGRQ ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen ist ein patientenzentriertes Instrument und wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu den Studienvisits V2 (Tag 1), V4 (Tag 28), V6 (Tag 84) und V8 (Tag 168) angewandt.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, der klinisch relevante minimale Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Unterschied des Gesamtscores von 4 Einheiten wurde bei der Analyse berücksichtigt. Die vergleichende Auswertung erfolgte für die Veränderung der Scores gegenüber der Baseline mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ unter weiterer Berücksichtigung von Kovariablen</p>
Wedzicha 2013 SPARK	Ein sekundärer Endpunkt war der Vergleich der Wirkung von QVA149 versus Glycopyrronium und Tiotropium auf den Gesundheitszustand (SGRQ-Gesamtscore). Der Gesundheitszustand, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), wurde bei Studienbeginn und bei den Studienvisiten bestimmt.
Bateman 2013 SHINE	Ein sekundärer Endpunkt war der SGRQ-Gesamtscore in Woche 26 für QVA149 versus Placebo. Die Patienten füllten bei Studienbeginn und in Woche 12 und 26 den St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) aus, so dass Änderungen des Gesundheitszustandes erfasst werden konnten.

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

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

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ (nach 24 Wochen) in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Donohue 2013 (DB2113373)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ZEP117115	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Wedzicha 2013 SPARK	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ausführliche Begründung zu den drei Studien DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 mit hohem Verzerrungspotential für den Endpunkt SGRQ findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

Für die Studie Donohue 2013 (DB2113373) wurde ein niedriges Verzerrungspotential, für die Studien Wedzicha 2013 SPARK und Bateman 2013 SHINE auf Grund des hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt SGRQ festgestellt (Details finden sich in Anhang 4-F).

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 4-136: Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche		
Donohue 2013 (DB2113373)		UMEC/VI 62,5/25	Placebo
	N	413	280
	Population	ITT	ITT
	Baseline		
	n [1]	403	274
	Mittelwert	48,58	51,28
	SD	18,240	18,124
	Median	48,58	52,48
	Min-Max	10-96,6	5,5-96,1
	Tag 168		
	Population	ITT	ITT
	n [1]	326	195
	Mittelwert	40,63	47,87
	SD	20,167	19,510
	Median	38,86	48,93
	Min-Max	0,8-96,6	1,6-93,3
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	n [2]	381	254
	LS-Mittelwert (SE)	41,11 (0,749)	46,62 (0,950)
	Differenz [3]	-5,51	
	95% Konfidenzintervall	(-7,88; -3,13)	
	p-Wert	<0,001	

Studie	Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche	
statistische Methodik	<p>„Mixed Model for Repeated Measures“ mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline und Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Studienzentrums 040688	
Baseline		
n [1]	201	195
Mittelwert	50,04	49,73
SD	18,588	17,085
Median	50,85	50,17
Min-Max	5,4-95,6	12,9-89,0
Tag 168		
n [1]	173	163
Mittelwert	41,92	41,12
SD	18,772	17,633
Median	41,72	40,99
Min-Max	1,1 - 85,7	6,3 - 95,0
Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
n [2]	193	178
LS-Mittelwert (SE)	42,90 (1,017)	42,15 (1,054)
Differenz [3]	0,75	
95% Konfidenzintervall	(-2,12; 3,63)	
p-Wert	0,607	
statistische Methodik	<p>„Mixed Model for Repeated Measures“ mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3]Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT

Studie	Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche	
	Baseline	
n [1]	211	210
Mittelwert	49,11	50,01
SD	18,093	17,601
Median	50,71	52,10
Min-Max	5,4 - 94,6	8,1 - 84,3
	Tag 168	
Population	ITT	ITT
n [1]	160	173
Mittelwert	38,89	39,64
SD	17,870	18,640
Median	37,23	37,64
Min-Max	2,6 - 88,3	0,0 - 80,8
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium	
n [2]	190	190
LS-Mittelwert (SE)	39,17 (0,981)	39,34 (0,954)
Differenz [3]	-0,17	
95% Konfidenzintervall	(-2,85; 2,52)	
p-Wert	0,904	
statistische Methodik	<p>„Mixed Model for Repeated Measures“ mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline und Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
	Baseline	
n [1]	449	444
Mittelwert	49,03	48,56
SD	17,087	16,776
Median	47,91	48,63
Min-Max	2,3 – 96,0	5,7 – 89,8
	Tag 168	
n [1]	393	381

Studie	Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche		
	Mittelwert	40,67	42,44
	SD	18,032	16,807
	Median	38,21	42,12
	Min-Max	0,0 – 96,5	0,0 – 96,1
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium		
	n [2]	445	430
	LS-Mittelwert (SE)	41,35 (0,538)	43,45 (0,548)
	Differenz [3]	-2,10	
	95% Konfidenzintervall	(-3,61;-0,59)	
	p-Wert	0,006	
statistische Methodik	<p>„Mixed Model for Repeated Measures“ mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Score vor der Dosis am Studientag 1), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und Baseline und Interaktion von Studientag und Medikation.</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>		
Wedzicha 2013 SPARK	QVA149	Tiotropium	
	N	729	737
	Population [1]	Modifiziertes Sicherheitskollektiv	Modifiziertes Sicherheitskollektiv
	Baseline		
	n	729	737
	Mittelwert	53	52
	SD	18	17
	Median	NB	NB
	Min-Max	NB	NB
	Woche 24		
	Population [2]	FAS	FAS
	n	NB	NB
	Mittelwert	NB	NB
	SD	NB	NB
	Median	NB	NB
	Min-Max	NB	NB
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Woche 24		
	n	NB	NB
	LS-Mittelwert (SE) [3]	44,1 (0,65)	45,7 (0,65)

Studie	Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche		
	Differenz [4]	-1,6	
	95% Konfidenzintervall [5]	(-3,40; 0,20)	
	p-Wert	NB	
	statistische Methodik	<p>Der SGRQ-Gesamtscore wurde mit einem gemischten Kovarianzanalyse-Modell analysiert. Die Kovariaten sind mit Ausnahme des Ausgangswerts nicht angegeben.</p> <p>[1] Das modifizierte Sicherheitskollektiv bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, unabhängig davon, ob sie randomisiert und einer Behandlungsgruppe zugewiesen worden waren, und die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung, die sie erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden neun Patienten aus einem Prüfzentrum, in dem die Standards der guten klinischen Praxis nicht eingehalten wurden.</p> <p>[2] Die Wirksamkeitsvariablen wurden für alle in eine Behandlungsgruppe randomisierten Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung, die den Patienten randomisiert zugewiesen worden war (Gesamtkollektiv, FAS). Diese Definition wurde später modifiziert, um neun Patienten aus einem Prüfzentrum auszuschließen, in dem die Standards der guten klinischen Praxis nicht eingehalten wurden.</p> <p>[3] Mit der DigitizeIt-Software (DigitizeIt Version 2.0.3; www.digitizeit.de) aus Abbildung 4a extrahiert.</p> <p>[4] Zur Berechnung des Behandlungseffekts von QVA149 vs. TIO18 wurde der LS-Mittelwert (SE) verwendet. Behandlungseffekt = LS-Mittelwert (QVA149) – LS-Mittelwert (TIO18). SE des Behandlungseffekts = $\text{SQRT}((\text{se_QVA})^2 + (\text{se_TIO})^2)$</p> <p>[5] SE des Behandlungseffekts = $\text{SQRT}((\text{se_QVA})^2 + (\text{se_TIO})^2)$ [4] 95% KI = Mittelwert +/- 1,96 * SE</p>	
Bateman 2013 SHINE	QVA149	Tiotropium	Placebo
N	473	480	232
Population [1]	FAS	FAS	FAS
Baseline			
n	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
Woche 26			
Population [1]	FAS	FAS	FAS
n	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB

Studie	Ergebnisse für SGRQ aus RCT für indirekte Vergleiche		
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
Behandlungsunterschied zu Tiotropium oder Placebo am Woche 26			
n	NB	NB	NB
LS-Mittelwert (SE) [2]	NB	NB	40,02 (0,941)
Differenz [2,3]		-2,13	-3,01
95% Konfidenzintervall [2,4]		(-3,36; -0,90)	(-5,05; -0,97)
p-Wert		0,009	<0,002
statistische Methodik	<p>Die Wirksamkeitsvariablen wurden nach Imputation fehlender Werte nach der LOCF-Methode für das Gesamtkollektiv mit einem gemischten Modell analysiert, wobei Behandlung als fester Effekt und die Kovariaten Ausgangswert, Raucherstatus (aktiver Raucher/Exraucher), Verwendung von ICS bei Studienbeginn (ja/nein) und Region als feste Effekte mit dem in der Region liegenden Zentrum als Zufallseffekt verwendet wurden.</p> <p>[1] Das Gesamtkollektiv bestand aus allen Patienten, die entsprechend der Gruppenzuteilung bei der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>[2] Der LS-Mittelwert für Placebo wurde in Tabelle 3 im Anhang angegeben, zusammen mit der LS-Mittelwert-Differenz und dem Standardfehler zwischen QVA149 versus Placebo und zwischen Tiotropium versus Placebo. Diese Werte wurden zur Berechnung der Differenz zwischen QVA149 und Tiotropium verwendet.</p> <p>[3] LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.</p> <p>[4] 95% KI der LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.</p>		
<p>SE = Standardfehler (Standard Error) SD = Standardabweichung (Standard Deviation) FAS = Full analysis set NB=Nicht berichtet</p> <p>Quellen: (¹⁰⁶GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.79, Tab. 6.80, Tab. 6.84; (³⁴GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.65, Tab. 6.66, Tab. 6.70; ; (³⁵GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.65, 6.66, Tab. 6.70; (³²GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.51, 6.52, 6.56; (⁶⁴Wedzicha et al. 2013; ⁶⁵Wedzicha et al. 2013; ⁶⁶Wedzicha et al. 2013; ⁶⁷Decramer et al. 2013; ⁶⁸Decramer et al. 2013; ⁶⁹Ficker et al. 2013; ⁷⁰Decramer et al. 2013; ⁷¹Ficker et al. 2013; ⁷²Wedzicha et al. 2013; ⁷³Wedzicha et al. 2013; ⁷⁴Ficker et al. 2014; ⁷⁵Wedzicha et al. 2014; ⁷⁶Wedzicha et al. 2014) Fig. 4a; (⁸⁰Bateman et al. 2012; ⁸¹Frith et al. 2013; ⁸²Bateman et al. 2012; ⁸³Barnes et al. 2012; ⁸⁴Frith et al. 2013; ⁸⁵Bateman et al. 2013; ⁸⁶Welte et al. 2013; ⁸⁷Bateman et al. 2013; ⁸⁸Chapman et al. 2013; ⁸⁹Chapman et al. 2013; ⁹⁰Chapman et al. 2014): Appendix Tab. 3, Appendix Fig 6.</p>			

Mit Ausnahme der Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurde in allen Studien die LS-Mittelwert-Differenz der „Change-from-Baseline“ (CFB) für den SGRQ (nach 24 Wochen) versus Tiotropium 18 mcg oder Placebo angegeben. In der Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurden die Follow-up-Werte (LS-Mittelwert) für Tiotropium 18 mcg und QVA149 nach 24 Wochen in einer Abbildung dargestellt. Zur Ableitung der Werte aus dieser Grafik wurde ein

spezielles Softwareprogramm (Digizeit) verwendet, um die LS-Mittelwert-Differenz von Tiotropium 18 mcg versus QVA149 berechnen zu können.

In der Bateman 2013 SHINE-Studie wurden der LS-Mittelwert des SGRQ nach 26 Wochen für Placebo, die LS-Mittelwert-Differenz der CFB für QVA149 versus Placebo sowie die LS-Mittelwert-Differenz der CFB für Tiotropium 18 mcg versus Placebo angegeben. Diese Werte wurden zur Berechnung des LS-Mittelwerts des SGRQ nach 26 Wochen für QVA149 und Tiotropium 18 mcg verwendet, der verwendet wurde, um die LS-Mittelwert-Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert für QVA149 versus Tiotropium 18 mcg zu berechnen.

Mit Ausnahme von UMEC/VI 62,5/25 mcg in Studie DB2113360 ist zu erwarten, dass UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 den SGRQ nach 24 Wochen zumindest numerisch wirksamer verbessern (reduzieren) als Tiotropium 18 mcg oder Placebo.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Ergebnisse der Meta-Analyse

Die Ergebnisse der einzelnen Studien für UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 versus Tiotropium 18 mcg wurden in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zusammengefasst. Wie erwartet stimmten die Ergebnisse der Meta-Analysen mit den Ergebnissen der einzelnen Studien überein und zeigen, dass UMEC/VI 62,5/25 mcg gemessen am SGRQ (nach 24 Wochen) numerisch wirksamer war als die Monotherapie mit Tiotropium 18 mcg. QVA149 verbesserte den SGRQ (nach 24 Wochen) statistisch signifikant besser als Tiotropium 18 mcg; die Behandlung mit QVA149 führte zu niedrigeren (besseren) SGRQ als die Behandlung mit Tiotropium 18 mcg.

Die I^2 -Statistik zeigte in der Meta-Analyse von Tiotropium 18 mcg vs. UMEC/VI 62,5/25 mcg, gemessen am SGRQ (nach 24 Wochen), eine geringe bis mäßige Heterogenität (45,9%). Dies wurde durch einen p-Wert von 0,158 im Chi-Quadrat-Test bestätigt.

Dagegen zeigte die I^2 -Statistik in der Meta-Analyse von Tiotropium 18 mcg vs. QVA149, gemessen am SGRQ (nach 24 Wochen), keine Anzeichen für Heterogenität; die I^2 -Statistik lag unter 0,001%.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, SGRQ (nach 24 Wochen)

Studie	UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
DB2113374	-0,17	-2,85	2,52	27,46
DB2113360	0,75	-2,12	3,63	25,20
ZEP117115	-2,10	-3,61	-0,59	47,34
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	-0,85	-2,65	0,94	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =3,70 (d.f. =2) p =0,158

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) =45,9%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert =1,179

Test der Effektgröße =0: z =0,93 p <0,352

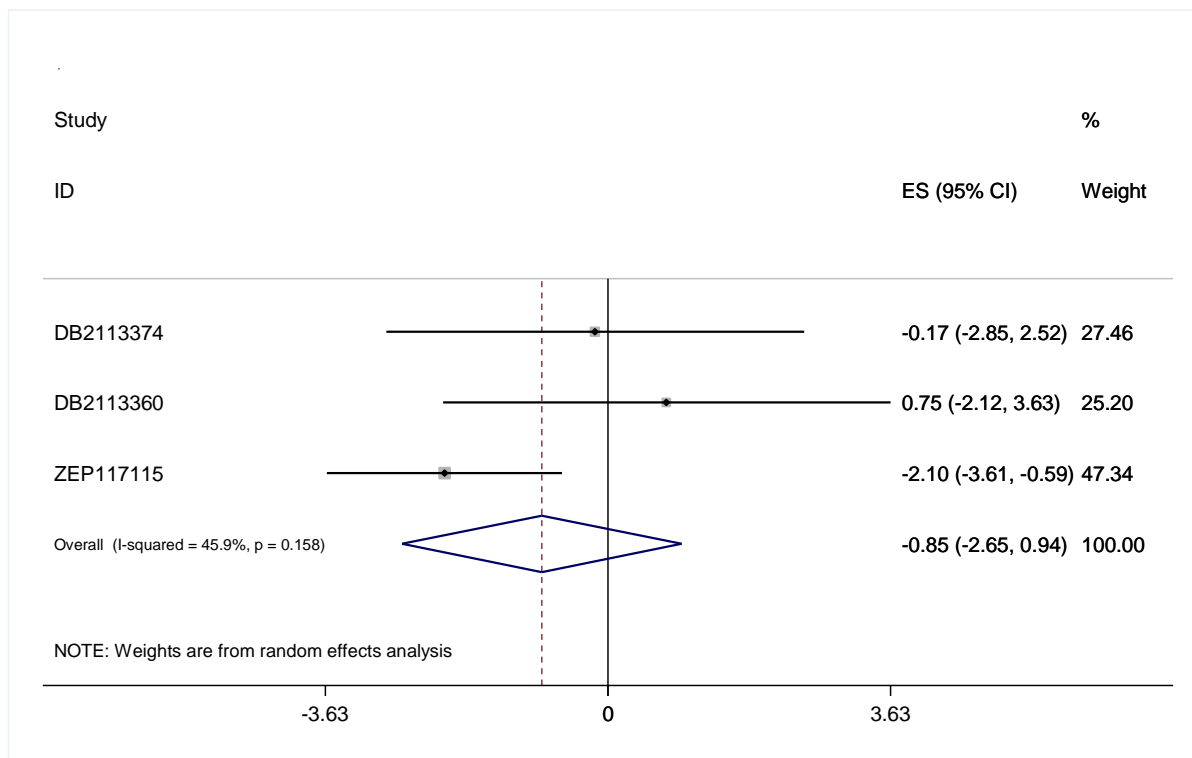


Abbildung 4-179: Forest-Plot für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, SGRQ (nach 24 Wochen)

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, SGRQ (nach 24 Wochen)

Studie	QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
Wedzicha 2013 SPARK	-1,60	-3,40	0,20	31,89
Bateman 2013 SHINE	-2,13	-3,36	-0,90	68,11
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	-1,96	-2,98	-0,94	100

Chi-Quadrat-Wert für Heterogenität =0,23 (d.f. =1) p =0,634

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) <0,001%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert <0,001

Test der Effektgröße =0: z =3,78 p <0,001

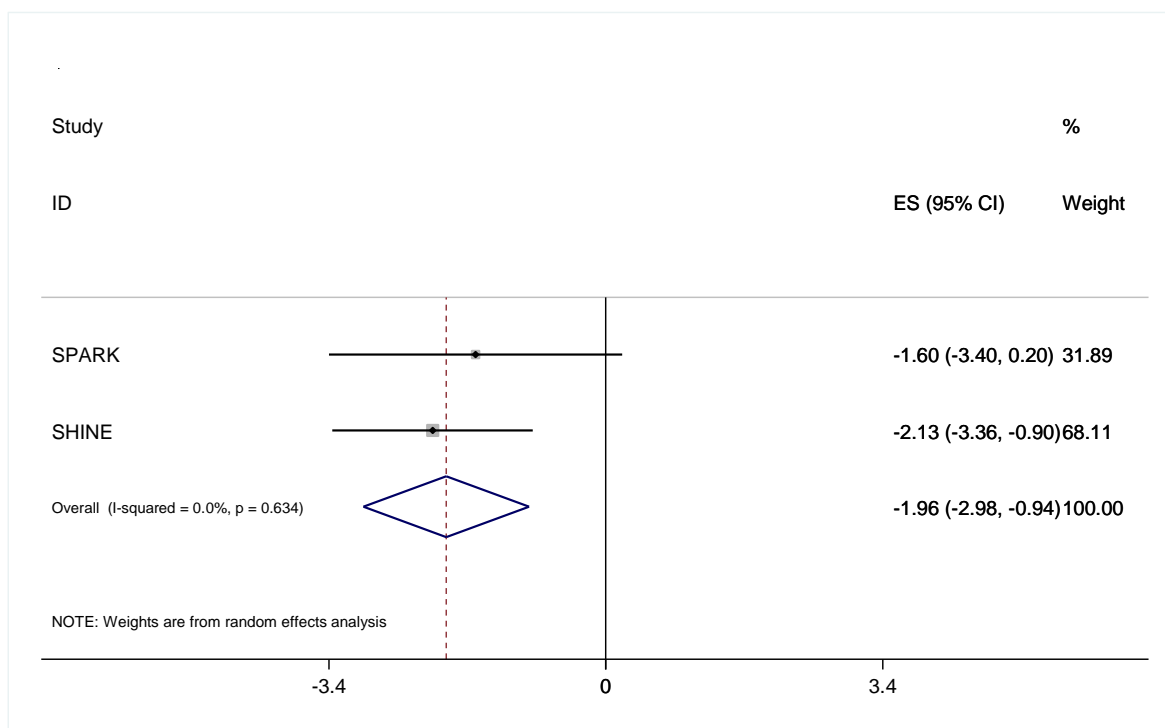


Abbildung 4-180: Forest-Plot für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, SGRQ (nach 24 Wochen)

Ergebnisse des ITC

Für jede Meta-Analyse wurde die Varianz berechnet. Anschließend wurden die Varianz, der Standardfehler und die 95% Konfidenzintervalle für den ITC zwischen UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 berechnet. Dazu wurden zwei Referenzbehandlungen verwendet (Placebo und Tiotropium 18 mcg), wobei der ITC mit jeder Referenzbehandlung separat durchgeführt wurde.

Im Hinblick auf den SGRQ (nach 24 Wochen) waren die Ergebnisse mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 vergleichbar, mit einer mittleren Differenz von -0,50 Einheiten (95% KI -4,01; 3,02, $p = 0,782$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant und überschreitet nicht die MCID-Schwelle für den SGRQ (Differenz von -4 Einheiten).

Tabelle 4-139: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, SGRQ (nach 24 Wochen)

Referenzbehandlung	UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
Placebo	-2,50	-5,63	0,63	44,47
Tiotropium 18 mcg	1,11	-0,96	3,17	55,53
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	-0,50	-4,01	3,02	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test = 3,56 (d.f. = 1) $p = 0,059$

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) = 71,9%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert = 4,6859

Test der Effektgröße = 0: $z = 0,28$ $p = 0,782$

Sensitivitätsanalyse: Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie

Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurde die Wedzicha 2013 SPARK-Studie aufgrund ihrer schwerer erkrankten Patientenpopulation ausgeschlossen. Daher wurden in den ITC fünf Studien eingeschlossen, d. h. Bateman 2013 SHINE, Donohue 2013 (DB2113373), DB2113360, DB2113374 und ZEP117115. Das Netzwerk der Studien für diese Sensitivitätsanalyse ist unten dargestellt.

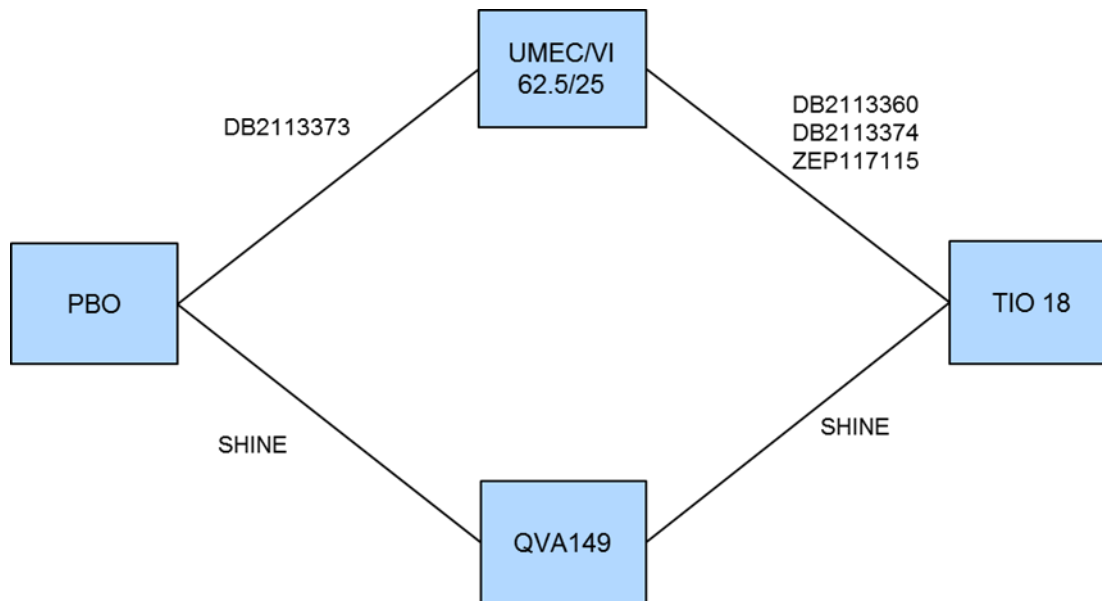


Abbildung 4-181: Netzwerk-Diagramm für den SGRQ (nach 24 Wochen); Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie

Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für Tiotropium 18 mcg versus UMEC/VI 62,5/25 mcg wurden in der Basisfallanalyse dargestellt. Für die anderen Direktvergleiche im Netzwerk war keine Meta-Analyse erforderlich, da nach Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie nur eine andere Studie verblieb, in der über jeden Vergleich berichtet wurde.

Ergebnisse des ITC

Obwohl die klinische Heterogenität durch den Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie möglicherweise reduziert wurde, besteht bei den ITCs mit verschiedenen Referenzbehandlungen immer noch eine residuale Heterogenität. Die statistische Heterogenität war nicht durch den Unterschied der Patientenpopulation in der Wedzicha 2013 SPARK-Studie zu erklären, da die I^2 -Statistik und der Chi-Quadrat-Test sehr ähnlich ausfielen.

Der Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie aus der Analyse hatte nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse. Die Ergebnisse mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 waren immer noch vergleichbar, mit einer mittleren Differenz von -0,44 Einheiten (95% KI -4,13; 3,25, $p=0,817$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant und überschritt nicht die MCID für den SGRQ (-4 Punkte).

Tabelle 4-140: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, SGRQ- (nach 24 Wochen), Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie

Referenzbehandlung	UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149			
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		% Gewicht
Placebo	-2,50	-5,63	0,63	45,40
Tiotropium 18 mcg	1,28	-0,90	3,46	54,60
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	-0,44	-4,13	3,25	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =3,77 (d.f. =1) p =0,052

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) =73,5%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert =5,2505

Test der Effektgröße =0: z =0,23 p =0,817

Die in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, eingeschlossenen Patienten stammen in numerisch repräsentativer Weise auch aus Deutschland. Innerhalb der Einschlusskriterien für die Studien wurde jeweils eine COPD-Diagnose gefordert, die auch den in der NVL vorgegebenen und in Deutschland praktizierten Diagnosekriterien für COPD entsprechen. Somit sind die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.1.2 TDI – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	UMEC/VI 62,5/25	TIO 18	Placebo	QVA149
1	Donohue 2013 (DB2113373)	•		•	
2	DB2113374 DB2113360	• •	• •		
1	Bateman 2013 SHINE		•	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Das interessierende Ergebnis ist der TDI Focal Score nach 24 Wochen (kurz: TDI). In die systematische Literaturübersicht wurden vier Studien eingeschlossen, die dieses Ergebnis nach 24 oder 26 Wochen angeben (DB2113360, DB2113374, Donohue 2013 (DB2113373) und Bateman 2013 SHINE). In der Bateman 2013 SHINE-Studie wurde der TDI Focal Score nach 26 Wochen angegeben, in den Studien Donohue 2013 (DB2113373), DB2113360 und DB2113374 dagegen nach 24 Wochen. Diese Zeitpunkte wurden beide in die Analyse eingeschlossen, um das Netzwerk zu stärken und einen ITC zu ermöglichen. In der Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurde der TDI nach 24 Wochen nicht angegeben, so dass sie nicht in diese Analyse einbezogen wurde. Die klinische Heterogenität wurde als gering bewertet, da die eingeschlossenen Studien, wie in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargelegt, nur geringfügige Unterschiede im Studiendesign und bei den Patientencharakteristika aufwiesen.

Da die Bateman 2013 SHINE-Studie einen Placebo-Arm und einen Arm mit Tiotropium 18 mcg umfasste, wurde diese Studie in beide ITCs eingeschlossen.

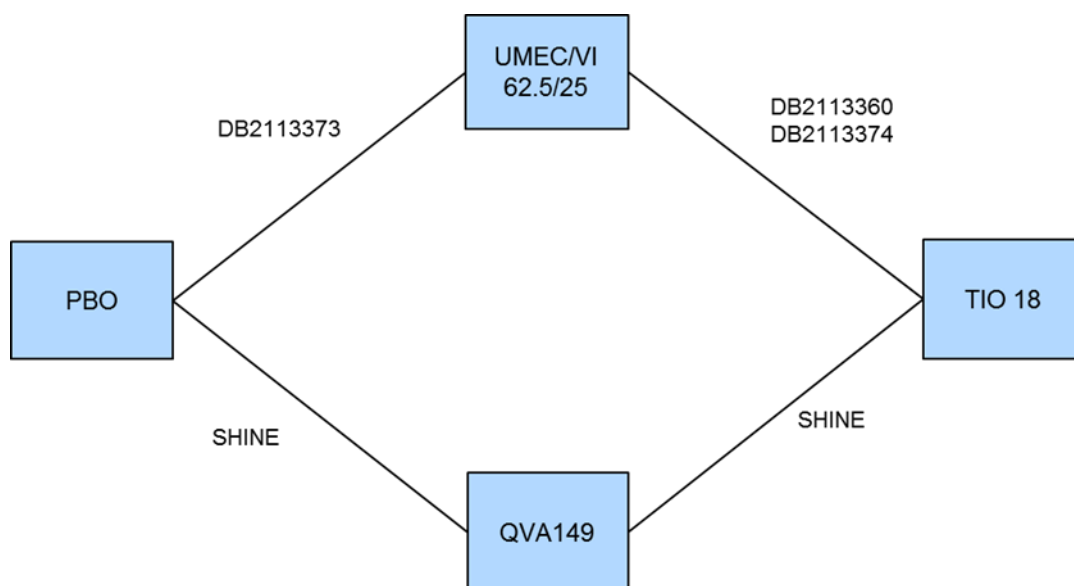


Abbildung 4-182: Netzwerk-Diagramm für den TDI

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

Tabelle 4-142: Operationalisierung des TDI

Studie	Operationalisierung
Donohue 2013 (DB2113373)	<p>Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) zum Studienvisit V8 (Tag 168) berücksichtigt .Die Untersuchung der Veränderung der Atemnot gegenüber der Baseline erfolgte unter Anwendung eines Interview-basierten standardisierten Fragebogens. Für die Datenerhebung wurden die Patienten durch den Prüfarzt oder durch qualifizierte Mitglieder des Studienzentrums, die über ausreichende Kenntnisse zu respiratorischen Erkrankungen und Atemnot verfügten, vor der Durchführung von spirometrischen Untersuchungen befragt. Es war sichergestellt, dass der Interviewer bezüglich der weiteren Studienparameter, die für den gegebenen Patient zu diesem Visit erhoben wurden, verblindet war. Für die Datenerhebung war empfohlen, dass alle Befragungen in einem Studienzentrum durch die gleiche Person durchgeführt werden. Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde relativ zum BDI (Baseline Dyspnea Index Focal Score), der Datenerhebung zur Baseline dargestellt. Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p>
DB2113374	<p>Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) zum Studienvisit V8 (Tag 168) berücksichtigt .Die Untersuchung der Veränderung der Atemnot gegenüber der Baseline erfolgte unter Anwendung eines Interview-basierten standardisierten Fragebogens. Für die Datenerhebung wurden die Patienten durch den Prüfarzt oder durch qualifizierte Mitglieder des Studienzentrums, die über ausreichende Kenntnisse zu respiratorischen Erkrankungen und Atemnot verfügten, vor der Durchführung von spirometrischen Untersuchungen befragt. Es war sichergestellt, dass der Interviewer bezüglich der weiteren Studienparameter, die für den gegebenen Patient zu diesem Visit erhoben wurden, verblindet war. Für die Datenerhebung war empfohlen, dass alle Befragungen in einem Studienzentrum durch die gleiche Person durchgeführt werden. Die Scores des Fragebogens</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann zwischen -9 und 9 liegen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde relativ zum BDI (Baseline Dyspnea Index Focal Score), der Datenerhebung zur Baseline dargestellt. Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der TDI in einer Responder-Analyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert.</p>
DB2113360	<p>Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde der TDI (Transition Dyspnea Index) zum Studienvisit V8 (Tag 168) berücksichtigt .Die Untersuchung der Veränderung der Atemnot gegenüber der Baseline erfolgte unter Anwendung eines Interview-basierten standardisierten Fragebogens. Für die Datenerhebung wurden die Patienten durch den Prüfarzt oder durch qualifizierte Mitglieder des Studienzentrums, die über ausreichende Kenntnisse zu respiratorischen Erkrankungen und Atemnot verfügten, vor der Durchführung von spirometrischen Untersuchungen befragt. Es war sichergestellt, dass der Interviewer bezüglich der weiteren Studienparameter, die für den gegebenen Patient zu diesem Visit erhoben wurden, verblindet war. Für die Datenerhebung war empfohlen, dass alle Befragungen in einem Studienzentrum durch die gleiche Person durchgeführt werden. Die Scores des Fragebogens berücksichtigen drei Kategorien: funktionelle Beeinträchtigung, Ausmaß der Aufgabe und Ausmaß der Bemühungen. Der Gesamtscore kann Werte zwischen -9 und 9 annehmen. Je niedriger der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Der TDI wurde relativ zum BDI (Baseline Dyspnea Index Focal Score), der Datenerhebung zur Baseline dargestellt. Die Auswertung erfolgt mittels eines „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen.</p> <p>Des Weiteren wurde der TDI in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem TDI Focal Score von mindestens 1 definiert.</p>
Bateman 2013 SHINE	<p>Der sekundäre Endpunkt war der TDI Focal Score in Woche 26 für QVA149 versus Placebo. Die Dyspnoe wurde mit dem Baseline Dyspnea Index (BDI) bei Studienbeginn und mit dem Transition Dyspnea Index (TDI) in Woche 12 und 26 beurteilt.</p>

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

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

Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Donohue 2013 (DB2113373)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ausführliche Begründung zu den beiden Studien DB2113374 und DB2113360 mit hohem Verzerrungspotential für den Endpunkt TDI findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Die Studie Donohue 2013 (DB2113373) war eine randomisierte Doppelblindstudie. Die Studie folgte dem ITT-Prinzip und es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da es keine sonstigen Aspekte gab, die möglicherweise zu einer Verzerrung führen können, wurde das ergebnisspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TDI als niedrig bewertet.

Für die Studie Bateman 2013 SHINE wurde auf Grund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt TDI festgestellt (Details finden sich in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-144: Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche		
		UMEC/VI 62,5/25	Placebo
Donohue 2013 (DB2113373)	N	413	280
	Population	ITT	ITT
	Baseline (BDI)		
	n [1]	411	279
	Mittelwert	6,1	6,1
	SD	2,11	2,14

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche		
	Median	6,0	6,0
	Min-Max	0-12	0-12
	Tag 168 (TDI)		
	n [1]	337	205
	Mittelwert	2,4	1,4
	SD	2,99	2,84
	Median	3,0	1,0
	Min-Max	-8-9	-9-9
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI am Tag 168		
	n [2]	389	260
	LS-Mittelwert (SE)	2,4 (0,16)	1,2 (0,20)
	Differenz [3]	1,2	
	95% Konfidenzintervall	(0,7; 1,7)	
	p-Wert	<0,001	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte		
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium	
	N	207	203
	Population	ITT-Population ohne Patienten des Studienzentrums 040688	
	Baseline (BDI Focal Score)		
	n [1]	205	201
	Mittelwert	6,1	6,1
	SD	2,02	1,97
	Median	6,0	6,0
	Min-Max	0-11	0-11
	Tag 168 (TDI)		
	n [1]	177	173
	Mittelwert	2,4	2,4
	SD	3,11	3,05
	Median	2,0	3,0
	Min-Max	-5-9	-6-9

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium im TDI am Tag 168	
	n [2]	199
	LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,22)
	Differenz [3]	-0,1
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,5)
	p-Wert	0,721
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, Interaktion von Studientag und BDI und Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	217
	Population	ITT
	Baseline (BDI)	
	n [1]	215
	Mittelwert	6,0
	SD	2,00
	Median	6,0
	Min-Max	2-12
	Tag 168 (TDI)	
	n [1]	164
	Mittelwert	2,4
	SD	3,41
	Median	3,0
	Min-Max	-6-9
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium (TDI, Tag 168)	
	n [2]	194
	LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,25)
	Differenz [3]	0,2
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,9)
	p-Wert	0,548
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, BDI Focal Score, Raucherstatus, Studienzentrum, Interaktion von Studientag und BDI Focal Score und Interaktion von Studientag und Medikation	

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche		
	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte		
Bateman 2013 SHINE	QVA149	Tiotropium	Placebo
N	474	480	232
Population [1]	FAS	FAS	FAS
Baseline (BDI Focal Score)			
n	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
Woche 26 (TDI)			
n	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
Behandlungsunterschied zu Tiotropium und Placebo im TDI am Woche 26			
n	474	480	232
LS-Mittelwert (SE) [2]	2,72 (NB)	2,21 (NB)	1,63 (0,23)
Differenz [2,3]		0,51	1,09
95% Konfidenzintervall [2,4]		(0,28; 0,74)	(0,61; 1,57)
p-Wert		0,007	<0,001
statistische Methodik	<p>Die Wirksamkeitsvariablen wurden nach Imputation fehlender Werte nach der LOCF-Methode für das Gesamtkollektiv mit einem gemischten Modell analysiert, wobei Behandlung als fester Effekt und die Kovariaten Ausgangswert, Raucherstatus (aktiver Raucher/Exraucher), Verwendung von ICS bei Studienbeginn (ja/nein) und Region als feste Effekte mit dem in der Region liegenden Zentrum als Zufallseffekt verwendet wurden.</p> <p>[1] Das Gesamtkollektiv bestand aus allen Patienten, die entsprechend der Gruppenzuteilung bei der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>[2] Der LS-Mittelwert für Placebo wurde in Tabelle 3 im Anhang angegeben, zusammen mit der LS-Mittelwert-Differenz und dem Standardfehler zwischen QVA149 versus Placebo und zwischen</p>		

Studie	Ergebnisse für TDI aus RCT für indirekte Vergleiche
	<p>Tiotropium versus Placebo. Diese Werte wurden zur Berechnung der Differenz zwischen QVA149 und Tiotropium verwendet.</p> <p>[3] LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.</p> <p>[4] 95% KI der LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.</p>
<p>SE = Standardfehler (Standard Error)</p> <p>SD = Standardabweichung (Standard Deviation)</p> <p>NB = Nicht berichtet</p> <p>Quellen: (¹⁰⁶GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.58, Tab. 6.60, Tab. 6.62; (³⁴GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.49, Tab. 6.51, Tab. 6.53; (³⁵GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.49, Tab. 6.51, Tab. 6.53; (⁸⁰Bateman et al. 2012; ⁸¹Frith et al. 2013; ⁸²Bateman et al. 2012; ⁸³Barnes et al. 2012; ⁸⁴Frith et al. 2013; ⁸⁵Bateman et al. 2013; ⁸⁶Welte et al. 2013; ⁸⁷Bateman et al. 2013; ⁸⁸Chapman et al. 2013; ⁸⁹Chapman et al. 2013; ⁹⁰Chapman et al. 2014): Appendix Tab. 3, Appendix Fig. 4a.</p>	

Mit Ausnahme der Bateman 2013 SHINE-Studie wurde in allen Studien die LS-Mittelwert-Differenz des TDI nach 24 Wochen versus Tiotropium 18 mcg oder Placebo zusammen mit dem entsprechenden 95% KI angegeben Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35. In der Bateman 2013 SHINE-Studie wurden der LS-Mittelwert des TDI nach 26 Wochen für Placebo, die LS-Mittelwert-Differenz der CFB für QVA149 versus Placebo sowie die LS-Mittelwert-Differenz für Tiotropium 18 mcg versus Placebo angegeben. Diese Ergebnisse wurden zur Berechnung des LS-Mittelwerts des TDI nach 26 Wochen für QVA149 und Tiotropium 18 mcg verwendet, um die LS-Mittelwert-Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert für QVA149 versus Tiotropium 18 mcg zu berechnen.

Mit Ausnahme von Studie DB2113360 ergaben sich mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 größere CFBs für die TDI nach 24 Wochen als mit Tiotropium 18 mcg und Placebo; diese Ergebnisse waren für den Vergleich zwischen UMEC/VI 62,5/25 mcg und Tiotropium 18 mcg jedoch statistisch nicht signifikant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

In zwei Studien wurde die Differenz des TDI nach 24 Wochen für UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Tiotropium 18 mcg angegeben. Diese beiden Studien wurden in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zusammengefasst, um ein einzelnes Maß für die relative Wirksamkeit von UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Tiotropium 18 mcg zu erhalten. Für die anderen Direktvergleiche im Netzwerk war keine Meta-Analyse erforderlich, da nur eine andere Studie verblieb, in der Daten zu jedem der Vergleiche angegeben wurde

Ergebnisse der Meta-Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Tiotropium 18 mcg dargestellt. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der einzelnen Studien führte UMEC/VI 62,5/25 mcg zu ähnlichen TDI nach 24 Wochen wie Tiotropium 18 mcg, mit einer Differenz von 0,03 Punkten (95% KI - 0,43, 0,48; $p = 0,907$). Basierend auf der I^2 -Statistik von $<0,001\%$ wurde die statistische Heterogenität als gering bewertet.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, TDI nach 24 Wochen

Studie	UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
DB2113374	0,2	-0,5	0,9	42,35
DB2113360	-0,1	-0,7	0,5	57,65
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	0,03	-0,43	0,48	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test = 0,41 (d.f. = 1) $p = 0,524$

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) $<0,001\%$

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert $<0,001$

Test der Effektgröße = 0: $z = 0,12$ $p < 0,907$

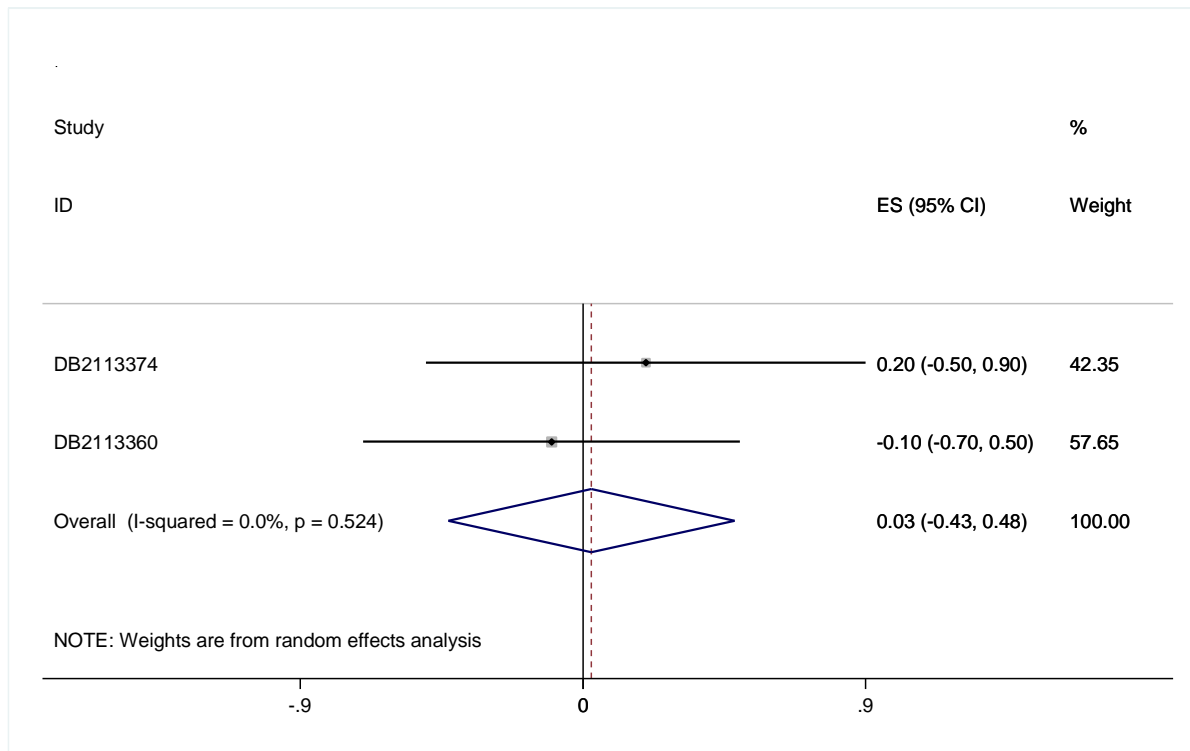


Abbildung 4-183: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, TDI nach 24 Wochen

Ergebnisse des ITC

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Tiotropium 18 mcg wurden im ITC mit dem Vergleich von QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg aus der Bateman 2013 SHINE-Studie zusammengefasst. Parallel dazu wurden auch die Ergebnisse von Studie Donohue 2013 (DB2113373) (für den Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Placebo) und der Bateman 2013 SHINE-Studie für den Vergleich von QVA149 mit Placebo in einem ITC zusammengefasst. Die Ergebnisse der beiden ITCs wurden in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten gepoolt. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

Die I^2 -Statistik zeigte, dass eine mäßige Heterogenität vorlag. Obwohl sich die 95% Konfidenzintervalle bei den ITCs mit den verschiedenen Referenzbehandlungen überschneiden, ist dort eine gewisse statistische Heterogenität zu erkennen. Dies wird durch den p-Wert des Chi-Quadrat-Tests bestätigt, der unter der Schwelle von 0,20 lag.

UMEC/VI 62,5/25 mcg führte zu ähnlichen TDI nach 24 Wochen wie QVA149. Der Unterschied zwischen UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 betrug -0,23 Einheiten (95% KI - 0,80; 0,34, p =0,424). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant und überschreitet nicht die MCID-Schwelle für den TDI (1 Einheit).

Tabelle 4-146: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, TDI nach 24 Wochen

Referenzbehandlung	UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149			
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		% Gewicht
Placebo	0,11	-0,58	0,80	41,92
Tiotropium 18 mcg	-0,48	-0,99	0,03	58,08
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	-0,23	-0,80	0,34	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =1,82 (d.f. =1) p =0,178

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) =44,9%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert =0,0782

Test der Effektgröße =0: z =0,80 p =0,424

Die in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, eingeschlossenen Patienten stammen in numerisch repräsentativer Weise auch aus Deutschland. Innerhalb der Einschlusskriterien für die Studien wurde jeweils eine COPD-Diagnose gefordert, die auch den in der NVL vorgegebenen und in Deutschland praktizierten Diagnosekriterien für COPD entsprechen. Somit sind die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.1.3 Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-147: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	UMEC/VI 62,5/25	TIO 18	Placebo	QVA149
1	Donohue 2013 (DB2113373)	•		•	
3	DB2113374 DB2113360 ZEP117115	• • •	• • •		
1	Bateman 2013 SHINE		•	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

In vier Studien mit UMEC/VI 62,5/25 mcg (Donohue 2013 (DB2113373), DB2113360, DB2113374 und ZEP117115) wurden Daten zur Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen angegeben und in einer Studie mit QVA149 (Bateman 2013 SHINE) wurden ebenfalls Daten zu diesem Endpunkt vorgelegt. In den Studien Wedzicha 2013 SPARK und Dahl 2013 ENLIGHTEN wurde nur über die Abnahme der Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) am Ende der Studie berichtet, d. h. nach 64 Wochen in der Wedzicha 2013 SPARK-Studie und nach 52 Wochen in der Dahl 2013 ENLIGHTEN-Studie. Diese Studien wurden daher nicht in die Netzwerke eingeschlossen.

Die klinische Heterogenität wurde als gering bewertet, da die eingeschlossenen Studien, wie in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargelegt, nur geringfügige Unterschiede im Studiendesign und bei den Patientencharakteristika aufwiesen.

Basierend auf den verfügbaren Studien kann das folgende Netzwerk erstellt werden.

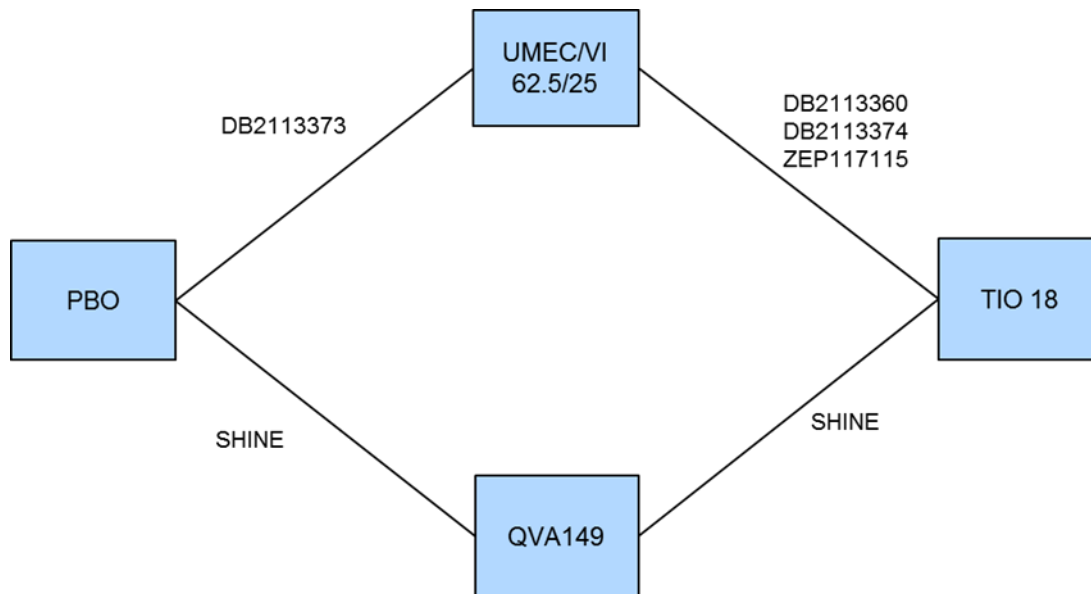


Abbildung 4-184: Netzwerkdiagramm für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen

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

Tabelle 4-148: Operationalisierung der Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
Donohue 2013 (DB2113373)	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2). Die Ergebnisse wurden als Veränderung gegenüber dem Baselinewert dargestellt.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt.</p>
DB2113374	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2). Die Ergebnisse wurden als Veränderung gegenüber dem Baselinewert dargestellt.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt.</p>

DB2113360	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2). Die Ergebnisse wurden als Veränderung gegenüber dem Baselinewert dargestellt.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt.</p>
ZEP117115	<p>Der Endpunkt Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigte die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag.</p> <p>Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit einer Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Tag für den gesamten Studienzeitraum (Woche 1-24) und gegenüber der Baseline dargestellt. Baseline war definiert als durchschnittliche Anzahl Inhalationen mit Notfallmedikation während der Woche vor Studientag 1 (Visit 2). Die Ergebnisse wurden als Veränderung gegenüber dem Baselinewert dargestellt.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels multivarianter Statistik und einem ANCOVA Modell dargestellt.</p>
Bateman 2013 SHINE	<p>Der sekundäre Endpunkt war die Verwendung einer Notfallmedikation pro Tag über 26 Wochen unter QVA149 versus Placebo. Die Patienten trugen die Daten zu Symptomen und zur Verwendung einer Notfallmedikation in ein elektronisches Tagebuch ein.</p>

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

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

Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Donohue 2013 (DB2113373)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113374	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
DB2113360	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZEP117115	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ausführliche Begründung zu den drei Studien DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 mit hohem Verzerrungspotential für den Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Das ergebnisspezifische Verzerrungspotenzial in den Studien Donohue 2013 (DB2113373), DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 wurde als hoch eingeschätzt. Alle Studien waren doppelblind, d. h. die Studienärzte wussten nicht, welches Studienmedikament die Patienten erhielten. Die Auswertung wurde für die ITT-Population durchgeführt, für die jedoch bei mehr als 5% der Patienten keine Daten für diesen Endpunkt vorlagen. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Für die Studie Bateman 2013 SHINE, die wegen des unverblindeten Tiotropiumbromid Behandlungsarms ein hohes Verzerrungspotential auf Studienebene hat, wurde für diesen Endpunkt ebenso ein hohes Verzerrungspotential festgestellt (Details finden sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) aus RCT für indirekte Vergleiche		
Donohue 2013 (DB2113373)		UMEC/VI 62,5/25	Placebo
	N	413	280
	Population	ITT	ITT
	Baseline [1]		
	n [2]	408	276
	Mittelwert	5,3	5,9
	SD	5,73	6,25
	Median	3,6	4,0
	Min-Max	0-35	0-37
	Woche 1-24 [1]		
	n [2]	358	233
	Mittelwert	3,2	4,3
	SD	4,18	4,34
	Median	2,0	3,1
	Min-Max	0-41	0-29
	Behandlungsunterschied zu Placebo Woche 1-24		
	n [3]	356	231
	LS-Mittelwert (SE)	3,3 (0,16)	4,1 (0,20)
	Differenz [4]	-0,8	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3,-0,3)	
	p-Wert	0,001	
	statistische Methodik	ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1) Raucherstatus, Studienzentrum [1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte	
	DB2113360		UMEC/VI 62,5/25
N		207	203
Population		ITT-Population ohne Patienten des Studienzentrums 040688	
Baseline [1]			

n [2]	205	202
Mittelwert	4,9	4,6
SD	5,05	3,89
Median	3,7	3,9
Min-Max	0-31	0-24
Woche 1-24 [1]		
n [2]	189	180
Mittelwert	2,7	3,1
SD	3,46	3,58
Median	1,9	2,3
Min-Max	0-20	0-27
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
n [3]	187	179
LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,20)	3,2 (0,21)
Differenz [4]	-0,7	
95% Konfidenzintervall	(-1,2; -0,1)	
p-Wert	0,022	
statistische Methodik	<p>ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1) Raucherstatus, Studienzentrum</p> <p>[1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p>[4] Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Baseline [1]		
n [2]	213	212
Mittelwert	5,4	5,6
SD	5,05	5,11
Median	4,2	4,4
Min-Max	0-29	0-28
Woche 1 24 [1]		
n [2]	176	187
Mittelwert	2,8	3,3
SD	3,24	3,33

Median	2,1	2,5
Min-Max	0-19	0-18
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
n [3]	174	184
LS-Mittelwert (SE)	2,9 (0,23)	3,5 (0,22)
Differenz [4]	-0,6	
95% Konfidenzintervall	(-1,2; 0,0)	
p-Wert	0,069	
statistische Methodik	<p>ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1) Raucherstatus, Studienzentrum</p> <p>[1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum</p> <p>[3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell</p> <p>[4] Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	454	451
Population	ITT	ITT
Baseline [1]		
n [2]	446	444
Mittelwert	3,3	3,2
SD	3,37	3,16
Median	2,3	2,3
Min-Max	0 - 21	0- 26
Woche 1- 24 [1]		
n [2]	420	406
Mittelwert	1,9	2,2
SD	2,50	2,46
Median	0,9	1,4
Min-Max	0 - 15	0 - 15
Behandlungsunterschied zu Tiotropium Woche 1-24		
n [3]	415	401
LS-Mittelwert (SE)	1,8 (0,09)	2,3 (0,09)
Differenz [4]	-0,5	
95% Konfidenzintervall	(-0,7; -0,2)	
p-Wert	<0,001	
statistische	<p>ANCOVA Modell mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert der Beobachtungen während der Woche vor Studientag 1)</p>	

Methodik	Raucherstatus, Studienzentrum [1] Durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im ANCOVA Modell [4] Differenz der LS-Mittelwerte		
Bateman 2013 SHINE	QVA149	Tiotropium	Placebo
N			
Population [1]	FAS	FAS	FAS
Baseline			
n [2]	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
Woche 26			
n [2]	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
Behandlungsunterschied zu Tiotropium oder Placebo Woche 26			
n	NB	NB	NB
LS-Mittelwert (SE) [2]	NB	NB	-0,92 (0,147)
Differenz [2,3]		-0,55 (0,122)	-0,96
95% Konfidenzintervall [2,4]		(-0,79; -0,31)	(-1,29; -0,62)
p-Wert		<0,001	<0,001
statistische Methodik	<p>Die Wirksamkeitsvariablen wurden nach Imputation fehlender Werte nach der LOCF-Methode für das Gesamtkollektiv mit einem gemischten Modell analysiert, wobei Behandlung als fester Effekt und die Kovariaten Ausgangswert, Raucherstatus (aktiver Raucher/Exraucher), Verwendung von ICS bei Studienbeginn (ja/nein) und Region als feste Effekte mit dem in der Region liegenden Zentrum als Zufallseffekt verwendet wurden.</p> <p>[1] Das Gesamtkollektiv bestand aus allen Patienten, die entsprechend der Gruppenzuteilung bei der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>[2] Der LS-Mittelwert für Placebo wurde in Tabelle 3 im Anhang angegeben, zusammen mit der LS-Mittelwert-Differenz und dem Standardfehler zwischen QVA149 versus Placebo und zwischen Tiotropium versus Placebo. Diese Werte wurden zur Berechnung der Differenz zwischen QVA149 und Tiotropium verwendet.</p>		

[3] LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.

[4] 95% KI der LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.

SE = Standardfehler (Standard Error)

SD = Standardabweichung (Standard Deviation)

NB = Nicht berichtet

Quellen: (¹⁰⁶GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.56, Tab. 6.57; (³⁴GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.47, Tab. 6.48 ; (³⁵GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.47, 6.48; (³²GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.49, Tab 6.50; (⁸⁰Bateman et al. 2012; ⁸¹Frith et al. 2013; ⁸²Bateman et al. 2012; ⁸³Barnes et al. 2012; ⁸⁴Frith et al. 2013; ⁸⁵Bateman et al. 2013; ⁸⁶Welte et al. 2013; ⁸⁷Bateman et al. 2013; ⁸⁸Chapman et al. 2013; ⁸⁹Chapman et al. 2013; ⁹⁰Chapman et al. 2014) : Appendix Tab. 3

In den Studien mit UMEC/VI 62,5/25 mcg wurde die (LS-Mittelwert)-Differenz für die Anzahl der Sprühstöße über 1-24 Wochen im Vergleich zu Tiotropium 18 mcg oder Placebo zusammen mit dem entsprechenden 95% KI angegeben. In der Bateman 2013 SHINE-Studie wurde dieses Ergebnis für Woche 26 angegeben; dies wurde aber als ähnlich genug betrachtet, um es in die Meta-Analyse mit einschließen zu können. In der Bateman 2013 SHINE-Studie wurde der LS-Mittelwert der Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 26 Wochen für Placebo, die LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Placebo sowie die LS-Mittelwert-Differenz für Tiotropium 18 mcg versus Placebo angegeben. Anhand dieser Ergebnisse erfolgte die Berechnung des LS-Mittelwerts für die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 26 Wochen für QVA149 und Tiotropium 18 mcg, der verwendet wurde, um die LS-Mittelwert-Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert für QVA149 versus Tiotropium 18 mcg zu berechnen.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien zeigen, dass bei der Behandlung mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 weniger Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) benötigt wird als bei Behandlung mit Tiotropium 18 mcg oder Placebo.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Die Ergebnisse der Studien, in denen über die Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen unter UMEC/VI 62,5/25 mcg versus Tiotropium 18 mcg berichtet wurde, wurden in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zusammengefasst.

Ergebnisse der Meta-Analyse

Für den Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg mit Tiotropium 18 mcg wurde eine -Meta-Analyse mit zufälligen Effekten durchgeführt. Wie erwartet stimmen die Ergebnisse dieser Meta-Analyse mit denen der einzelnen Studien überein und zeigen, dass die mit UMEC/VI 62,5/25 mcg behandelten Patienten weniger Notfallmedikamente (Inhalationen pro Studientag) benötigten als die mit Tiotropium 18 mcg behandelten Patienten. Die Differenz betrug -0,54 Inhalationen pro Studientag (95% KI -0,76; -0,33) weniger Notfallmedikation als bei den mit Tiotropium 18 mcg behandelten Patienten. Diese Differenz war statistisch signifikant.

Basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ($p = 0,810$) und der I^2 -Statistik von $<0,001\%$ wurde die statistische Heterogenität in dieser Meta-Analyse als gering bewertet.

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen

Studie	UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
DB2113374	-0,6	-1,2	0,0	12,58
DB2113360	-0,7	-1,2	-0,1	14,97
ZEP117115	-0,5	-0,7	-0,2	72,45
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	-0,54	-0,76	-0,33	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =0,46 (d.f. =2) $p = 0,794$

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) $<0,001\%$

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert $<0,001$

Test der Effektgröße =0: $z = 5,00$ $p < 0,001$

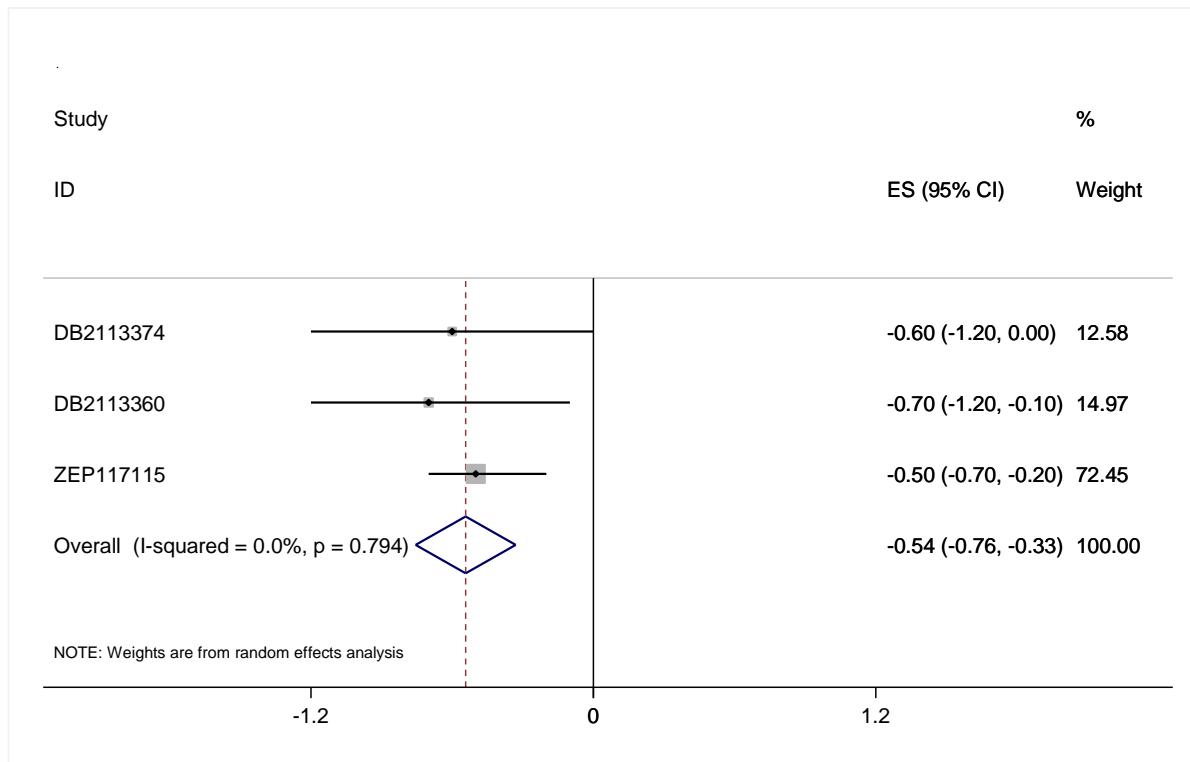


Abbildung 4-185: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen

Ergebnisse des ITC

Die Ergebnisse der Direktvergleiche wurden in die Analyse einbezogen, um UMEC/VI 62,5/25 mcg indirekt mit QVA149 vergleichen zu können, wobei Placebo oder Tiotropium 18 mcg als Referenzbehandlung verwendet wurden. Der ITC wurde für jede Referenzbehandlung separat durchgeführt und in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zusammengefasst, um die relative Wirksamkeit von UMEC/VI 62,5/25 mcg im Vergleich zu QVA149 anhand der Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen bewerten zu können. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

Die ITCs waren basierend auf dem Chi-Quadrat-Test ($p = 0,665$) und der I^2 -Statistik von weniger als 0,001% homogen genug für die Zusammenfassung in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

Die Ergebnisse mit UMEC/VI 62,5/25 mcg und QVA149 waren vergleichbar; die mittlere Differenz betrug 0,04 Sprühstöße pro Tag (95% KI -0,24; 0,33, $p = 0,764$).

Tabelle 4-152: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, Verwendung einer Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach 24 Wochen

Referenzbehandlung	UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149
--------------------	----------------------------

	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		% Gewicht
Placebo	0,16	-0,44	0,76	22,15
Tiotropium 18 mcg	0,01	-0,31	0,33	77,85
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	0,04	-0,24	0,33	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =0,19 (d.f. =1) p =0,665

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) <0,001%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert <0,001

Test der Effektgröße =0: z =0,30 p =0,764

Die in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, eingeschlossenen Patienten stammen in numerisch repräsentativer Weise auch aus Deutschland. Innerhalb der Einschlusskriterien für die Studien wurde jeweils eine COPD-Diagnose gefordert, die auch den in der NVL vorgegebenen und in Deutschland praktizierten Diagnosekriterien für COPD entsprechen. Somit sind die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.1.4 FEV₁ (Talspiegel) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

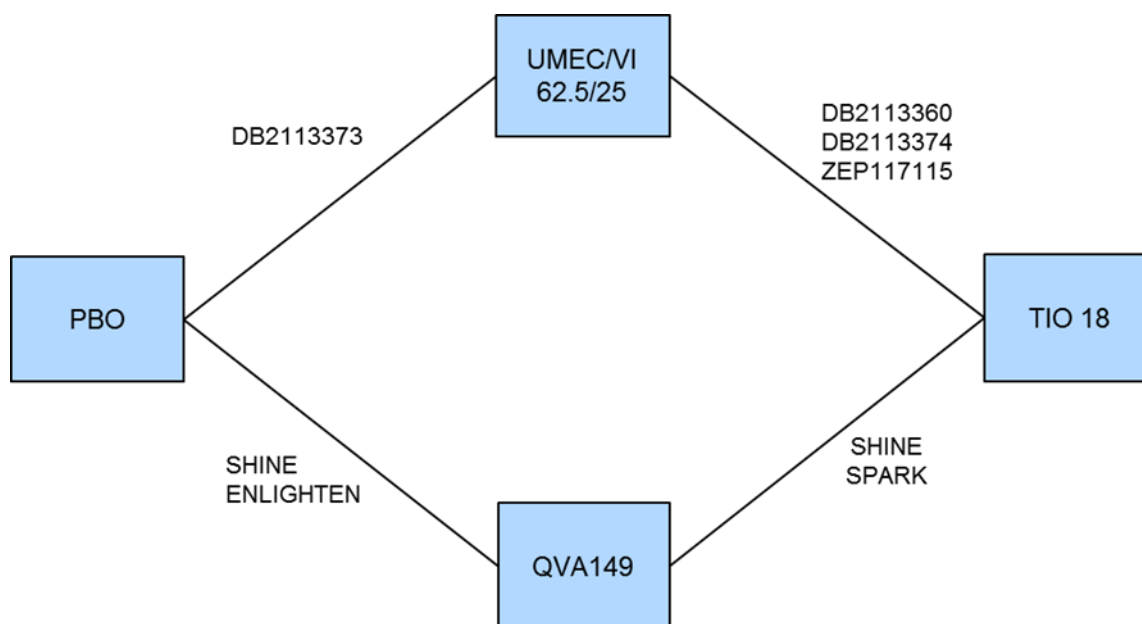
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	UMEC/VI 62,5/25	TIO 18	Placebo	QVA149
1	Donohue 2013 (DB2113373)	•		•	
3	DB2113374 DB2113360 ZEP117115	• • •	• • •		
1	Wedzicha 2013 SPARK		•		•
1	Dahl 2013 ENLIGHTEN			•	•
1	Bateman 2013 SHINE		•	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

In der Wedzicha 2013 SPARK-Studie und den Studien mit UMEC/VI 62,5/25 mcg wurde die CFB für den FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen angegeben. In den Studien Bateman 2013 SHINE und Dahl 2013 ENLIGHTEN wurden Daten für den FEV₁ (Talspiegel) nach 26 Wochen angegeben; diese wurden mit den Daten nach 24 Wochen gepoolt, um das Netzwerk zu stärken. Insgesamt wurden 7 Studien in die Analyse des FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen eingeschlossen. Eine Übersicht über das Netzwerk ist unten dargestellt.

Abbildung 4-186: Netzwerk-Diagramm für den FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung des FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
Donohue 2013 (DB2113373)	Der FEV ₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben. Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV ₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden. Die Auswertung erfolgte mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV ₁ -Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 168 und 169 erhoben wurden.
DB2113374	Der FEV ₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben. Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV ₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden. Die Auswertung erfolgte mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV ₁ -Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 168 und 169 erhoben wurden.
DB2113360	Der FEV ₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben. Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV ₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden

	<p>nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden. Die Auswertung erfolgte mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV₁-Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 168 und 169 erhoben wurden.</p>
ZEP117115	<p>Der FEV₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines „Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Für diese Auswertung wurden alle FEV₁-Werte berücksichtigt, die an den Studientagen 2, 28, 56, 112, 140, 168 und 169 erhoben wurden.</p>
Wedzicha 2013 SPARK	<p>Ein sekundärer Endpunkt war der Vergleich der Wirkung von QVA149 versus Glycopyrronium und Tiotropium auf den bronchodilatatorischen Effekt (vor der nächsten Dosis oder FEV₁ (Talspiegel)) während der Behandlungsphase. Die Spirometrie wurde nach anerkannten Standards und mit einer zentralen Qualitätskontrolle durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei Studienbeginn und bei den Studienvisiten während der Behandlungsphase.</p>
Dahl 2013 ENLIGHTEN	<p>Ein sekundärer Endpunkt war der bronchodilatatorische Effekt von QVA149 versus Placebo auf der Grundlage des FEV₁ vor der nächsten Dosis (Mittelwert der 15 und 45 min vor der nächsten Dosis bestimmten Werte). FVC und FEV₁ wurden zu allen Zeitpunkten nach Studienbeginn gemessen.</p> <p>Die bei der Spirometrie bestimmten Werte (vor der nächsten Dosis und bis zu 1 h danach) wurden gemessen, wenn die Patienten in Woche 3, 6, 12, 26, 39 und 52 ins Studienzentrum kamen (Visiten 4-9).</p>
Bateman 2013 SHINE	<p>Das primäre Zielkriterium war die Überlegenheit bezüglich des FEV₁ (Talspiegel) (definiert als Mittelwert der 23 Stunden 15 Minuten (min) und 23 Stunden 45 min nach der letzten Dosis bestimmten FEV₁-Werte) in Woche 26 für QVA149 versus dessen Einzelkomponenten Indacaterol und Glycopyrronium. Die Spirometriewerte (FEV₁ und FVC) wurden bei Studienbeginn und an Tag 1 und 2 sowie in Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 während der Behandlungsphase bestimmt.</p>

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

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

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Donohue 2013 (DB2113373)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113360	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Wedzicha 2013 SPARK	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Dahl 2013 ENLIGHTEN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine ausführliche Begründung zu den drei Studien DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 mit niedrigem Verzerrungspotential für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

Das ergebnisspezifische Verzerrungspotenzial bei den Studien Donohue 2013 (DB2113373), DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 wurde als niedrig eingeschätzt. Diese Studien waren randomisiert, doppelblind und wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Es gab keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

In der Dahl 2013 ENLIGHTEN-Studie wurden möglicherweise verzerrende Aspekte festgestellt. Obwohl diese Studie randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde, wurde trotz der Randomisierung eine Unausgewogenheit bezüglich der Patientencharakteristika bei Studienbeginn festgestellt. Die QVA149-Gruppe bestand aus Patienten mit schwererer Erkrankung als die Placebo-Gruppe. Infolgedessen verwendeten die Patienten in der QVA149-Gruppe häufiger ICS und hatten einen niedrigeren FEV₁-Ausgangswert, sowohl vor als auch nach Anwendung eines Bronchodilatators. Diese Unausgewogenheit könnte zu einer Verzerrung bezüglich des Ergebnisses für den FEV₁- (Talspiegel) nach 24 Wochen geführt haben.

Für die Studien Wedzicha 2013 SPARK und Bateman 2013 SHINE wurde auf Grund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt FEV₁- (Talspiegel) festgestellt (Details finden sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für FEV₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche		
Donohue 2013 (DB2113373)		UMEC/VI 62,5/25	Placebo
	N	413	280
	Population	ITT	ITT
	Baseline		
	n [1]	413	280
	Mittelwert	1,282	1,200
	SD	0,5557	0,4686
	Median	1,170	0,120
	Min-Max	0,34-3,39	0,39-2,79
	Tag 169		
	n [1]	330	201
	Mittelwert	1,461	1,226
	SD	0,5571	0,4745
	Median	1,375	1,145
	Min-Max	0,41-3,19	0,39-2,73
	Behandlungsunterschied zu Placebo am Tag 169		
	n [2]	411	278
	LS-Mittelwert (SE)	1,406 (0,0126)	1,239 (0,0158)
	Differenz [3]	0,167	
	95% Konfidenzintervall	(0,128,0,207)	
	p-Wert [4]	<0,001	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die am Studientag 1 jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation	
		[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche	
	[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] Der p-Wert wird beim hierarchischen Testen in der Studiauswertung als signifikant betrachtet.	
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	207	203
Population	ITT-Population ohne Patienten des Studienzentrums 040688	
Baseline		
n [1]	207	203
Mittelwert	1,319	1,289
SD	0,5262	0,5309
Median	1,220	1,200
Min-Max	0,37-3,04	0,39-3,49
Tag 169		
n [1]	177	173
Mittelwert	1,545	1,426
SD	0,5393	0,5588
Median	1,505	1,365
Min-Max	0,47- 3,25	0,41- 3,31
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
n [2]	207	201
LS-Mittelwert (SE)	1,521 (0,0183)	1,431 (0,0186)
Differenz [3]	0,090	
95% Konfidenzintervall	(0,039; 0,141)	
p-Wert [4]	<0,001	
statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV ₁ , die am Studientag 1 jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] Der p-Wert wird beim hierarchischen Testen in der	

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche	
	Studienauswertung als signifikant betrachtet.	
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
N	217	215
Population	ITT	ITT
Baseline		
n [1]	216	215
Mittelwert	1,162	1,158
SD	0,4791	0,4487
Median	1,073	1,090
Min-Max	0,31-2,86	0,37-2,32
Tag 169		
n [1]	162	175
Mittelwert	1,394	1,325
SD	0,5078	0,4982
Median	1,280	1,250
Min-Max	0,45-3,11	0,43-2,61
Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
n [2]	212	213
LS-Mittelwert (SE)	1,355 (0,0180)	1,295 (0,0176)
Differenz [3]	0,060	
95% Konfidenzintervall	(0,010; 0,109)	
p-Wert [4]	0,018	
statistische Methodik	<p>„Mixed Model for Repeated Measures“ mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p> <p>[4] Auf Grund der hierarchischen Testproblematik wird der p-Wert als nicht signifikant in der Studienauswertung betrachtet</p>	

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche		
ZEP117115		UMEC/VI 62,5/25	Tiotropium
	N	454	451
	Population	ITT	ITT
	Baseline		
	n [1]	454	451
	Mittelwert	1,248	1,251
	SD	0,4922	0,4946
	Median	1,197	1,155
	Min-Max	0,35-2,72	0,33-2,82
	Tag 169		
	n [1]	400	388
	Mittelwert	1,472	1,376
	SD	0,5372	0,5145
	Median	1,420	1,293
	Min-Max	0,44-3,07	0,39-3,43
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Tag 169		
	n [2]	453	449
	LS- Mittelwert (SE)	1,457 (0,01114)	1,345 (0,0115)
	Differenz [3]	0,112	
	95% Konfidenzintervall	(0,081; 0,144)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	<p>„Mixed Model for Repeated Measures“ mit den Kovariablen: Medikation, Baseline (Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1jeweils 30 min und 5 min vor Verabreichung der Studienmedikation erhoben wurden), Raucherstatus, Studienzentrum, Studientag, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM</p> <p>[3] Differenz der LS-Mittelwerte</p>	
	Dahl 2013 ENLIGHTEN		QVA149
N		225	113
Population [1]		Gesamtkollektiv	Gesamtkollektiv
Baseline			
n		225	113
Mittelwert		1,43	1,49

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche		
	SD	0,52	0,52
	Median	NB	NB
	Min-Max	NB	NB
	Woche 26		
	n [1]	NB	NB
	Mittelwert	NB	NB
	SD	NB	NB
	Median	NB	NB
	Min-Max	NB	NB
	Behandlungsunterschied zu Placebo am Woche 26		
	n	203	91
	LS-Mittelwert (SE) [2]	1,585 (0,025)	1,433 (0,025)
	Differenz [3]	0,152	
	95% Konfidenzintervall [4]	(0,0827; 0,2213)	
	p-Wert	<0,001	
	<p>Der FEV₁ (Talspiegel) wurde mit einem gemischten Modell analysiert, wobei Behandlung als fester Effekt und der mittlere FEV₁ (Talspiegel) bei Visite 3 als Ausgangswert, FEV₁ vor Inhalation von zwei kurzwirksamen Bronchodilatoren, d. h. Salbutamol und Ipratropiumbromid (Komponenten der Reversibilität bei Visite 2), als Kovariaten verwendet wurden.</p> <p>[1] Das Gesamtkollektiv bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, analysiert entsprechend der zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p>[2] Der Standardfehler wurde mit der Digitizeit-Software (Digitizeit Version 2.0.3; www.digitizeit.de) aus Abbildung 3 abgeleitet.</p> <p>[3] Zur Berechnung des Behandlungseffekts von QVA149 vs. Placebo wurde der LS-Mittelwert (SE) verwendet. Behandlungseffekt = LS-Mittelwert (QVA149) – LS-Mittelwert (PBO). SE des Behandlungseffekts = $\text{SQRT}((\text{se_QVA})^2 + (\text{se_PBO})^2)$</p> <p>[4] 95% KI = Mittelwert +/- 1,96 * SE</p>		
Wedzicha 2013 SPARK		QVA149	Tiotropium
	N	729	737
	Population [1]	Modifiziertes Sicherheitskollektiv	Modifiziertes Sicherheitskollektiv
	Baseline		
	n	729	737
	Mittelwert	0,91	0,89
	SD	0,30	0,30

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche			
	Median	NB	NB	
	Min-Max	NB	NB	
	Woche 24			
	n [2]	NB	NB	
	Mittelwert	NB	NB	
	SD	NB	NB	
	Median	NB	NB	
	Min-Max	NB	NB	
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium am Woche 24			
	n [2]	NB	NB	
	LS-Mittelwert (SE) [3]	1,070 (0,01)	1,000 (0,095)	
	Differenz [4]	0,070		
	95% Konfidenzintervall [5]	(0,04297; 0,09703)		
	p-Wert	NB		
	statistische Methodik	<p>Der FEV₁ (Talspiegel) wurde mit einem gemischten Kovarianzanalyse-Modell analysiert. Die Kovariaten sind mit Ausnahme des Ausgangswerts nicht angegeben.</p> <p>[1] Das modifizierte Sicherheitskollektiv bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, unabhängig davon, ob sie randomisiert und einer Behandlungsgruppe zugewiesen worden waren, und die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung, die sie erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden neun Patienten aus einem Prüfzentrum, in dem die Standards der guten klinischen Praxis nicht eingehalten wurden.</p> <p>[2] Die Wirksamkeitsvariablen wurden für alle in eine Behandlungsgruppe randomisierten Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung, die den Patienten randomisiert zugewiesen worden war (Gesamtkollektiv, FAS). Diese Definition wurde später modifiziert, um neun Patienten aus einem Prüfzentrum auszuschließen, in dem die Standards der guten klinischen Praxis nicht eingehalten wurden.</p> <p>[3] Mit der Digitizeit-Software (Digitizeit Version 2.0.3; www.digitizeit.de) aus Abbildung 3 abgeleitet.</p> <p>[4] Zur Berechnung des Behandlungseffekts von QVA149 vs. TIO18 wurde der LS-Mittelwert (SE) verwendet. Behandlungseffekt = LS-Mittelwert (QVA149) – LS-Mittelwert (TIO18). SE des Behandlungseffekts = $\text{SQRT}((\text{se_QVA})^2 + (\text{se_TIO})^2)$</p> <p>[5] 95% KI = Mittelwert +/- 1,96 * SE</p>		
Bateman 2013 SHINE		QVA149	Tiotropium	Placebo
	N	474	480	232
	Population [1]	FAS	FAS	FAS

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche		
	Baseline		
n	474	480	232
Mittelwert	1,300	1,300	1,300
SD	0,500	0,500	0,500
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
	Woche 26		
n	NB	NB	NB
Mittelwert	NB	NB	NB
SD	NB	NB	NB
Median	NB	NB	NB
Min-Max	NB	NB	NB
	Behandlungsunterschied zu Tiotropium oder Placebo am Woche 26		
n	474	480	232
LS-Mittelwert (SE) [2]	1,45 (NB)	1,37 (NB)	1,25 (0,015)
Differenz [3]		0,08	0,20
95% Konfidenzintervall [4]		(0,050; 0,100)	(0,17; 0,24)
p-Wert		NB	<0,001
statistische Methodik	<p>Für die Analyse des FEV₁ (Talspiegel) wurden fehlende Werte nach der LOCF-Methode vorgetragen und das Gesamtkollektiv wurde mit einem gemischten Modell ausgewertet, bei dem Behandlung als fester Effekt und FEV₁-Ausgangswert sowie FEV₁ vor und nach Inhalation von Salbutamol und Ipratropium als Kovariaten verwendet wurden. In das Modell wurden auch der Raucherstatus (aktiver Raucher/Exraucher) bei Studienbeginn und die Verwendung von ICS (ja/nein) bei Studienbeginn sowie die Region als feste Effekte mit dem in der Region liegenden Zentrum als Zufallseffekt eingeschlossen.</p> <p>[1] Das Gesamtkollektiv bestand aus allen Patienten, die entsprechend der Gruppenzuteilung bei der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>[2] In Tabelle 2 und Abbildung 3a angegeben.</p> <p>[3] LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.</p> <p>[4] 95% KI der LS-Mittelwert-Differenz für QVA149 versus Spalte.</p>		
SE = Standardfehler (Standard Error)			
SD = Standardabweichung (Standard Deviation)			
NB =Nicht berichtet			
Quellen: (¹⁰⁶ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05; (³⁴ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05; (³⁵ GlaxoSmithKline 2012) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05; (³² GlaxoSmithKline 2013) Tab. 6.01, Tab. 6.03, Tab. 6.05; (⁷⁷ Dahl et al. 2012; ⁷⁸ Dahl et al. 2013; ⁷⁹ Dahl et al. 2012) Fig. 3; (⁶⁴ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁵ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁶ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁷ Decramer et al. 2013; ⁶⁸ Decramer et al. 2013; ⁶⁸ Decramer et al. 2013; ⁶⁹ Ficker et al. 2013; ⁷⁰ Decramer et al. 2013; ⁷¹ Ficker et al. 2013; ⁷² Wedzicha et al. 2013; ⁷³ Wedzicha et al. 2013; ⁷⁴ Ficker et al. 2014; ⁷⁵ Wedzicha et al. 2014; ⁷⁶ Wedzicha et al. 2014) Fig. 3; (⁸⁰ Bateman et al. 2012; ⁸¹ Frith			

Studie	Ergebnisse für FEV ₁ (Talspiegel) (L) aus RCT für indirekte Vergleiche
	et al. 2013; ⁸² Bateman et al. 2012; ⁸³ Barnes et al. 2012; ⁸⁴ Frith et al. 2013; ⁸⁵ Bateman et al. 2013; ⁸⁶ Welte et al. 2013; ⁸⁷ Bateman et al. 2013; ⁸⁸ Chapman et al. 2013; ⁸⁹ Chapman et al. 2013; ⁹⁰ Chapman et al. 2014) Tab. 2; Fig. 3a, Appendix Fig. 3a.

In den Studien Donohue 2013 (DB2113373), DB2113374, DB2113360 und ZEP117115 wurde der LS-Mittelwert für den FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen, der LS-Mittelwert für die Änderung gegenüber dem Ausgangswert und die LS-Mittelwert-Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen UMEC/VI 62,5/25 mcg und Placebo (Donohue 2013 (DB2113373)) bzw. die Differenz zwischen UMEC/VI 62,5/25 mcg und Tiotropium 18 mcg (DB2113374, DB2113360, ZEP117115) angegeben.

In der Wedzicha 2013 SPARK-Studie wurde der LS-Mittelwert des FEV₁ (Talspiegel) zu verschiedenen Zeitpunkten in einer Grafik angegeben. Zur Ableitung des LS-Mittelwerts und Standardfehlers für QVA149 und Tiotropium 18 mcg wurde ein spezielles Softwareprogramm verwendet und diese Werte wurden zur Berechnung des Behandlungseffekts herangezogen. In der Bateman 2013 SHINE-Studie wurden der LS-Mittelwert des FEV₁ (Talspiegel) nach 26 Wochen für Placebo sowie die LS-Mittelwert-Differenz der CFB für QVA149 versus Placebo in tabellarischer Form angegeben. Die LS-Mittelwert-Differenz des FEV₁ (Talspiegel) für Tiotropium 18 mcg versus Placebo wurde in einer Grafik angegeben. Da in dieser Grafik die Zahlen angegeben waren, mussten wir kein Softwareprogramm verwenden, um sie zu extrahieren.

Und in der Dahl 2013 ENLIGHTEN-Studie schließlich wurde der LS-Mittelwert des FEV₁ (Talspiegel) nach 26 Wochen in einer Grafik angegeben. In der Grafik waren die Zahlen für den FEV₁ (Talspiegel) nach 26 Wochen und für die Differenz zwischen QVA149 und Placebo dargestellt. Der Standardfehler des LS-Mittelwerts nach 26 Wochen in beiden Armen wurde mit dem Softwareprogramm DigitizeIt abgeleitet. Diese Standardfehler wurden verwendet, um den Standardfehler der Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert von QVA149 vs. Placebo zu berechnen.

Aufgrund der Ergebnisse der Studie ist zu erwarten, dass auf Grundlage des FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen sowohl QVA149 als auch UMEC/VI 62,5/25 mcg voraussichtlich wirksamer sind als Placebo und Tiotropium 18 mcg.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Da nur eine Studie über die relative Wirksamkeit von Placebo im Vergleich zu UMEC/VI 62,5/25 mcg auf Grundlage des FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen berichtete, war für diesen Vergleich keine Meta-Analyse erforderlich.

Meta-Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Tiotropium 18 mcg, QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg und QVA149 vs. Placebo dargestellt.

Wie erwartet bestätigen die Ergebnisse der Meta-Analysen die Studienergebnisse, dass auf Grundlage des FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen sowohl QVA149 als auch UMEC/VI 62,5/25 mcg wirksamer sind als Placebo und eine Monotherapie mit Tiotropium 18 mcg.

Die Studien waren homogen genug, um in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zusammengefasst zu werden; der Chi-Quadrat-Test ergab in allen Fällen einen p-Wert über 0,20 und die I²-Statistik lag in allen Fällen unter 40%.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, FEV₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen

Studie	UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
DB2113374	60	10	109	27,13
DB2113360	90	39	141	26,00
ZEP117115	112	81	144	46,87
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	92,17	61,52	122,82	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =3,07 (d.f. =2) p =0,215

I² (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) =34,9%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert =263,466

Test der Effektgröße =0: z =5,89 p <0,001

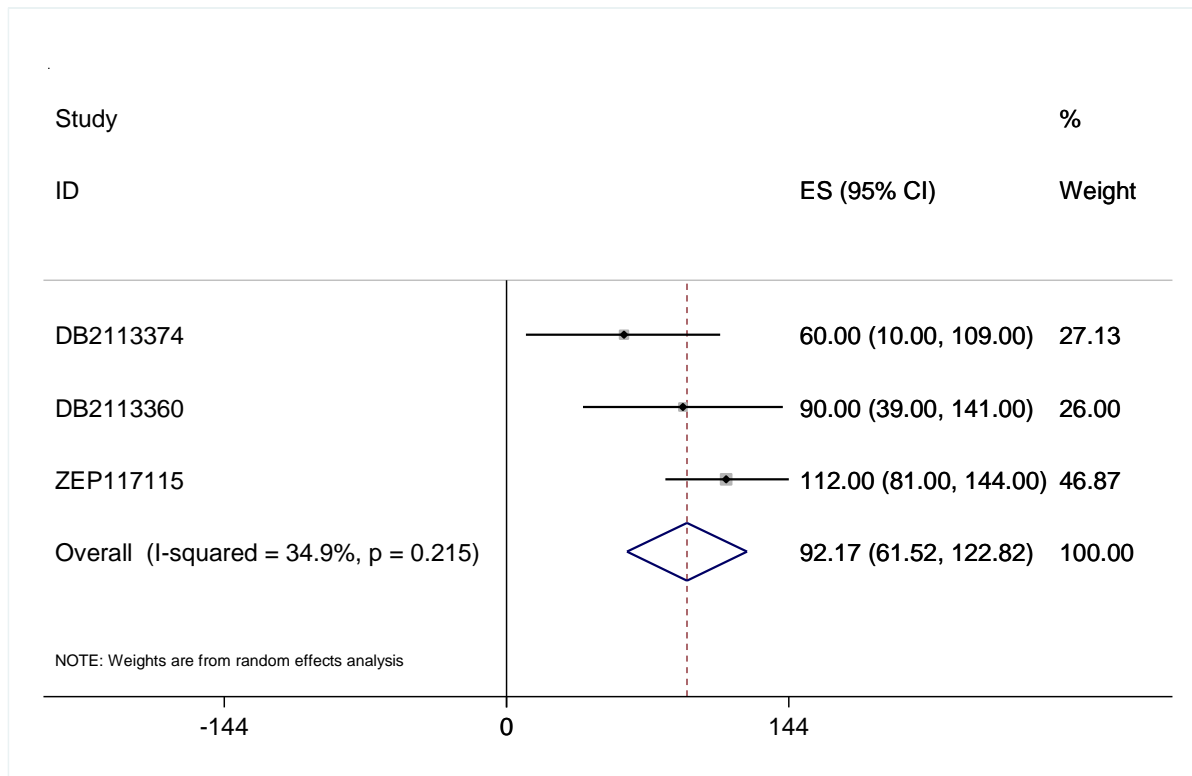


Abbildung 4-187: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für UMEC/VI 62,5/25 vs. Tiotropium, FEV₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, FEV₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen

Studie	QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
Wedzicha 2013 SPARK	70	43	97	46,16
Bateman 2013 SHINE	80	50	100	53,84
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	75,38	57,04	93,73	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =0,28 (d.f. =1) p =0,594

I² (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) <0,001%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert <0,001

Test der Effektgröße =0: z =8,05 p <0,001

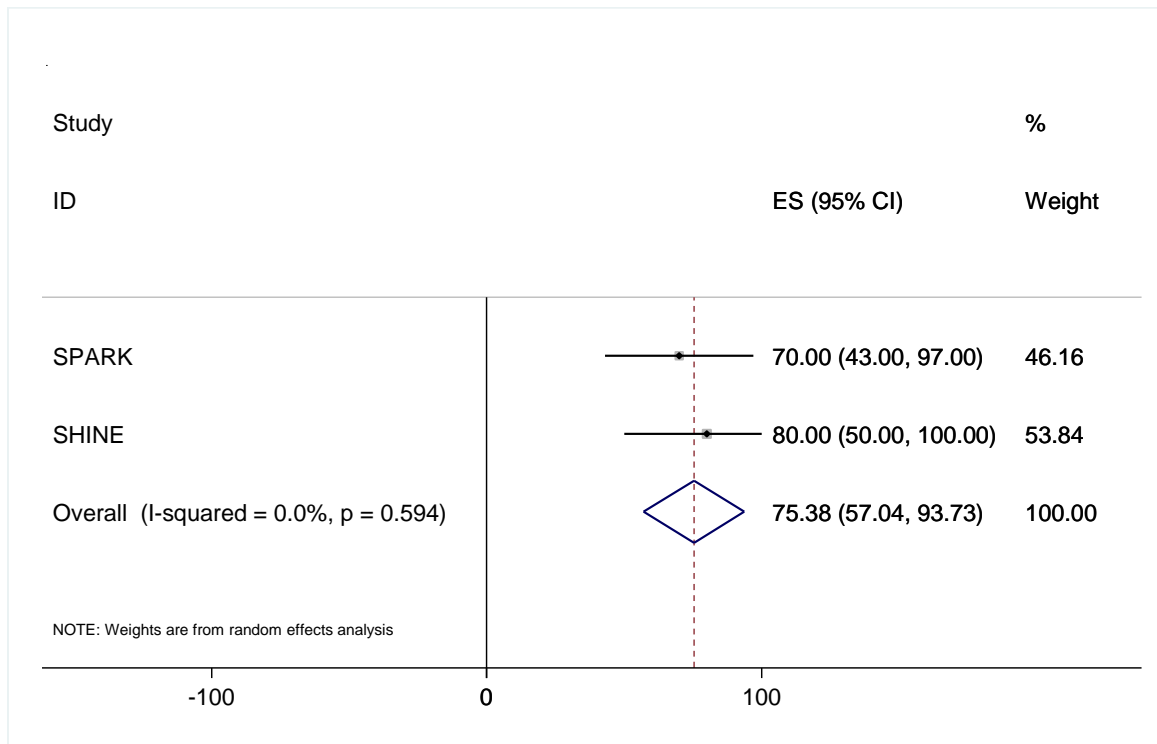


Abbildung 4-188: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Tiotropium 18 mcg, FEV₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Placebo, FEV₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen

Studie	QVA149 vs. Placebo			% Gewicht
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		
Dahl 2013 ENLIGHTEN	152	83	221	30,02
Bateman 2013 SHINE	200	170	240	69,98
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	185,59	142,47	228,71	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =1,48 (d.f. =1) p =0,224

I² (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) =32,4%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert =372,869

Test der Effektgröße =0: z =8,44 p <0,001

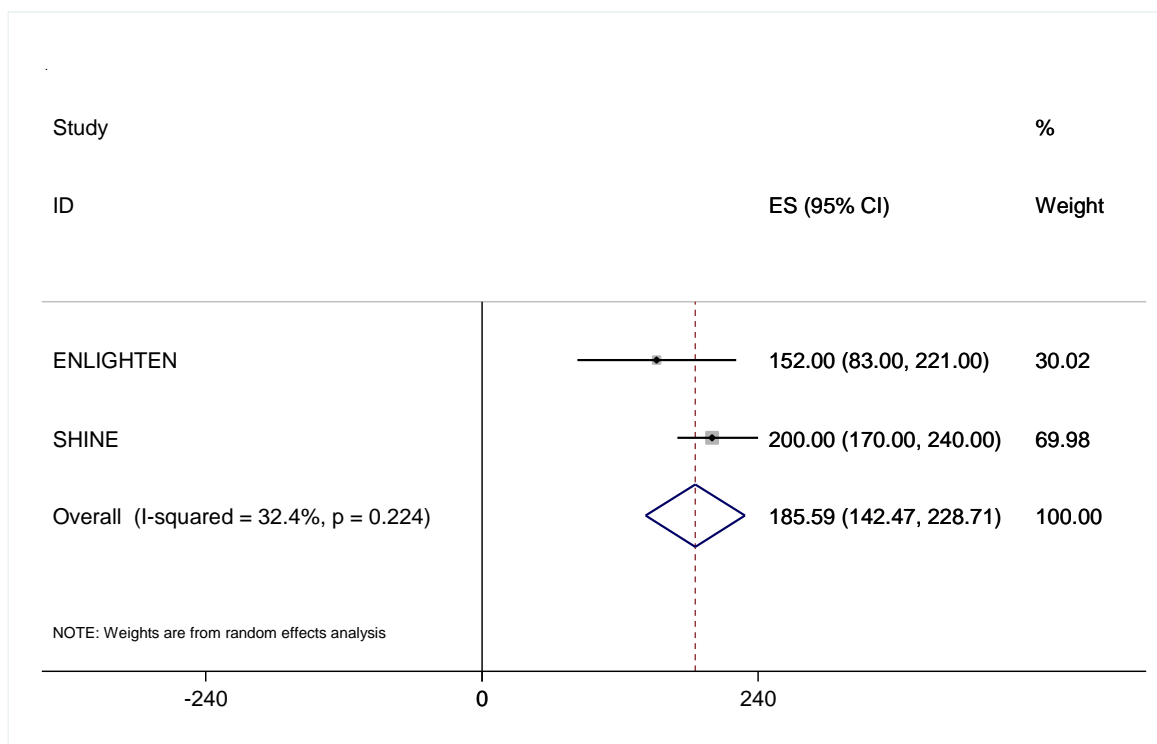


Abbildung 4-189: Forest-Plot der Ergebnisse der Meta-Analyse für QVA149 vs. Placebo, FEV₁ (Talspiegel) (ml) nach 24 Wochen

Ergebnisse des ITC

In den ITC wurden die Ergebnisse der Meta-Analysen und von Studie Donohue 2013 (DB2113373) (UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Placebo) eingeschlossen.

UMEC/VI 62,5/25 mcg zeigte eine vergleichbare CFB wie QVA149, mit einer LS-Mittelwert-Differenz von 6,99 ml (95% KI: -24,05; 38,02, p =0,659). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant und lag unter der MCID-Schwelle des FEV₁ (Talspiegel) (100 ml).

Auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests (p =0,312) und der I²-Statistik (2,3%) ergab sich kein Hinweis auf eine statistische Heterogenität.

Tabelle 4-160: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen

Referenzbehandlung	UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149		
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]	% Gewicht
Placebo	-18,59	-77,07 39,89	27,71
Tiotropium 18 mcg	16,79	-18,93 52,51	72,29
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	6,99	-24,05 38,02	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =1,02 (d.f. =1) p =0,312

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) =2,3%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert =14,6684

Test der Effektgröße =0: z =0,44 p =0,659

Sensitivitätsanalyse: Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie

Aufgrund der klinischen Heterogenität zwischen den Studien wurde die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie durchgeführt. Die Teilnehmer an dieser Studie waren schwerer erkrankte Patienten als die der anderen Studien im vorliegenden ITC. Die übrigen Studien waren DB2113360, DB2113374, ZEP117115, Donohue 2013 (DB2113373), Bateman 2013 SHINE und Dahl 2013 ENLIGHTEN. Eine grafische Übersicht über das Netzwerk in dieser Sensitivitätsanalyse ist unten dargestellt.

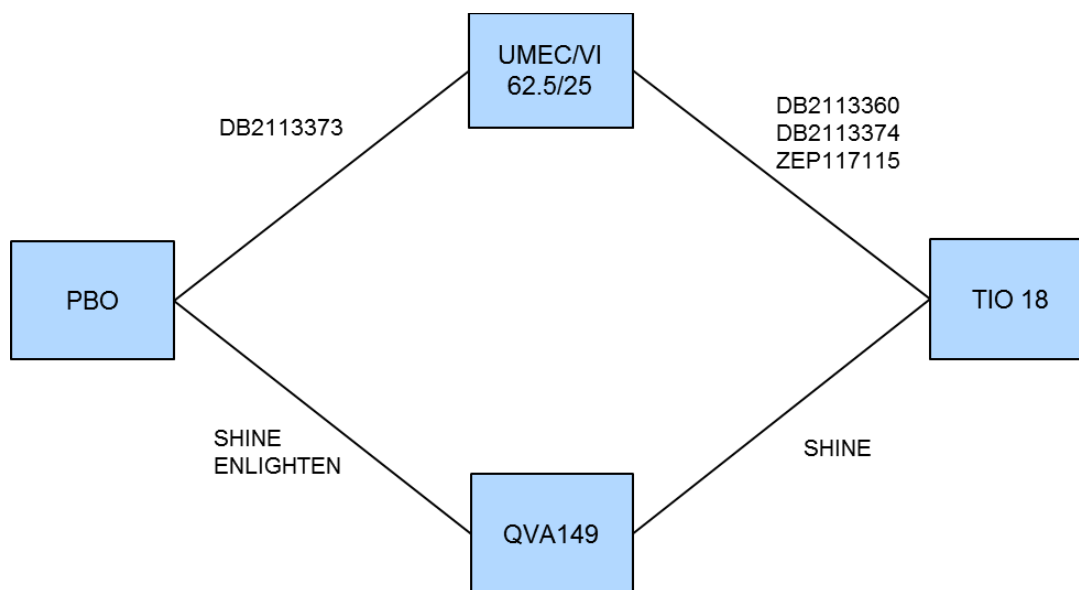


Abbildung 4-190: Netzwerk-Diagramm für den FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen, Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie

Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Tiotropium 18 mcg und für QVA149 vs. Placebo wurden weiter oben dargestellt. Für den Vergleich von QVA149 vs. Tiotropium und den Vergleich von UMEC/VI 62,5/25 mcg vs. Placebo war keine Meta-Analyse erforderlich, weil nur in einer Studie Daten zu diesen Vergleichen angegeben wurden.

Ergebnisse des ITC

Auch in dieser Sensitivitätsanalyse waren die ITCs homogen genug für die Zusammenfassung in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests betrug 0,393 und I^2 lag unter 0,001%.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie stimmen mit der Basisfallanalyse überein. Die gepoolte Effektgröße wurde durch den Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie nur geringfügig beeinflusst.

UMEC/VI 62,5/25 mcg war mit QVA149 vergleichbar, der mittlere Unterschied betrug 2,52 ml (95% KI -30,25; 35,28, $p=0,880$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant und lag unter der MCID-Schwelle für den FEV₁ (Talspiegel) (100 ml).

Tabelle 4-161: Ergebnisse des ITC für UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149, FEV₁ (Talspiegel) nach 24 Wochen, Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie.

Referenzbehandlung	UMEC/VI 62,5/25 vs. QVA149			
	Effektgröße	[95% Konfidenzintervall]		% Gewicht
Placebo	-18,59	-77,07	39,89	31,38
Tiotropium 18 mcg	12,17	-27,38	51,72	68,62
Gepoolte Effektgröße (Modell mit zufälligen Effekten)	2,52	-30,25	35,28	100

Heterogenität im Chi-Quadrat-Test =0,73 (d.f. =1) $p=0,393$

I^2 (auf Heterogenität zurückführbare Variation der Effektgröße) <0,001%

Schätzer der Varianz zwischen den Studien Tau-Quadrat-Wert <0,001

Test der Effektgröße =0: $z=0,15$ $p=0,880$

Die in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, eingeschlossenen Patienten stammen in numerisch repräsentativer Weise auch aus Deutschland. Innerhalb der Einschlusskriterien für die Studien wurde jeweils eine COPD-Diagnose gefordert, die auch den in der NVL vorgegebenen und in Deutschland praktizierten Diagnosekriterien für COPD entsprechen. Somit sind die aus dem indirekten Vergleich abgeleiteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

Es wurden innerhalb des indirekten Vergleichs von Anoro zu QVA149 keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da für die sieben Studien, die in den indirekten Vergleich eingingen, keine dafür geeigneten Subgruppen-Daten vorlagen, bzw. publiziert wurden. So wurden für zwei von drei QVA149-Studien (SPARK, ENLIGHTEN) keinerlei Subgruppen-Daten publiziert. In der QVA149-Studie SHINE wurde lediglich für den primären Endpunkt (FEV1-Talspiegel nach 26 Wochen) Subgruppen-Daten berichtet.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit

den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-162: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Seit November 2013 ist in Deutschland erstmals eine Fixdosiskombination aus zwei langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA und LABA) unter dem Handelsnamen Ultibro[®] für die Behandlung der stabilen COPD verfügbar. Am 08.05.2014 hat der G-BA folgenden Beschluss dazu erlassen (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe II
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit CPOD Stufe III mit höchstens 1 Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens 1 Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Anoro[®] und die Einordnung im Therapiegebiet auch den Stellenwert im Vergleich zu Ultibro[®] darzulegen. In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] durchgeführt – mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium und Placebo als Brückenkomparatoren. Dieser indirekte Vergleich ist im Abschnitt 4.3.2.1.3.1 detailliert dargestellt und beruht auf insgesamt 7 randomisierten klinischen Studien mit mindestens 24-wöchiger Studiendauer. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] bei den untersuchten Endpunkten.

Die Ergebnisse aus den adjustierten indirekten Vergleichen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 4-166: Zusammenfassung der Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich zwischen Anoro[®] und Ultibro[®]

Endpunkt	Effektschätzer	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
SGRQ	-0,50	-4,01	3,02
SGRQ (Sensitivitätsanalyse: Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie)	-0,44	-4,13	3,25
TDI	-0,23	-0,80	0,34
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	0,04	-0,24	0,33
FEV₁ (Talspiegel)	6,99	-24,05	38,02
FEV₁ (Talspiegel) (Sensitivitätsanalyse: Ausschluss der Wedzicha 2013 SPARK-Studie)	2,52	-30,25	35,28

Somit ist für Anoro[®] im Vergleich zu Ultibro[®] kein Zusatznutzen belegbar.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurden insgesamt drei RCTs (Evidenzstufe 1b), sowie eine daraus abgeleitete Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen. Die Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ und erlauben somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität und Morbidität erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCTs beträgt 24 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Die Aussagekraft der oben genannten RCTs und der Meta-Analyse ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

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.

Tabelle 4-167: UMEC//VI 65,5/25 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussagesicherheit
Mortalität				
Tödliches UE	Relatives Risiko: 0,525 (0,150; 1,842)	0,315	Kein Zusatznutzen	-
Morbidität				
TDI	Mittelwertdifferenz: 0,0 (-0,4; 0,4)	0,910	Kein Zusatznutzen	-
TDI Responder	Relatives Risiko: 0,98 (0,80; 1,19)	0,819	Kein Zusatznutzen	-
Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)	Mittelwertdifferenz: -0,5 (-0,8; -0,3)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Studientage ohne Notfallbehandlung (%)	Mittelwertdifferenz: 6,7 (3,4; 10,0)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
COPD Exazerbation	Relatives Risiko ² DB2113360:		Kein Zusatznutzen	-

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussage-sicherheit
	1,248 (0,580; 2,684)	0,6809		
	DB2113374: 1,840 (0,988; 3,426)	0,0669	Kein Zusatznutzen	-
	ZEP117115: 0,548 (0,302; 0,995)	0,0476	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
FEV ₁ Responder	Relatives Risiko: 0,74 (0,66; 0,82)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	Mittelwertdifferenz: -0,85 (-2,66; 0,96)	0,355	Kein Zusatznutzen	-
SGRQ Responder	Relatives Risiko: 0,96 (0,84; 1,11)	0,595	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 1,09 (0,96; 1,25)	0,200	Kein Zusatznutzen	-
Schwere unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko ²: DB2113360: 0,53 (0,22; 1,30)	0,175	Kein Zusatznutzen	-
	DB2113374: 2,42 (1,14; 5,14)	0,024	Kein Zusatznutzen, kein Zusatzschaden ³	-
	ZEP117115: 0,93 (0,48; 1,83)	0,861	Kein Zusatznutzen	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Relatives Risiko: 1,45 (0,91; 2,29)	0,114	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Relatives Risiko: 1,13 (0,75; 1,72)	0,553	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Relatives Risiko:			-

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussagesicherheit
-Herzrhythmusstörung	1,31 (0,52; 3,31)	0,571	Kein Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Herzinsuffizienz	Relatives Risiko: 1,45 (0,59; 3,57)	0,413	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – kardiale Ischämie	Relatives Risiko: 0,84 (0,25; 2,79)	0,774	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –Schlaganfall	Auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen (je 1 unter Anoro [®] und unter Tiotropium) erfolgten keine weiteren Berechnungen		-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –Pneumonie	Absolute Risikoreduktion (%) ² DB2113360: -3,37 (-5,82; -0,91)	0,007	Kein Zusatznutzen ³	-
	DB2113374: 3,64 (-0,98, 8,27)	0,171	Kein Zusatznutzen	-
	ZEP117115 : -0,44 (-1,31; 0,42)	0,373	Kein Zusatznutzen	-
Primäre Endpunkte in den pivotalen Studien				
FEV ₁ (Talspiegel in Litern)	Mittelwertdifferenz: 0,083 (0,051; 0,114) Mittels Regression aus Kapitel 4.5.4 hochgerechnete Effekte auf PROs: SGRQ: 5,364 TDI: 1,695	<0,001	Geringer Zusatznutzen ⁴	Beleg
Gewichteter mittlerer FEV ₁ (in Litern)	Mittelwertdifferenz: 0,089 (0,057; 0,121)	<0,001	Geringer Zusatznutzen ⁴	Beleg
NB= Nicht berechenbar				
¹ Falls nichts anderes angeben: Aus Meta-Analyse abgeleitet				
² Auf Grund der substanziellen/erheblichen Heterogenität wird die Darstellung einer Meta-Analyse als nicht				

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussagesicherheit
sinnvoll erachtet				
³ Bei den Endpunkten „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Pneumonien“ war keines der berichteten SUEs vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt worden.				
⁴ Auf Basis der in Kapitel 4.5.4 dargestellten FEV ₁ -Validierung				

In den drei vorgelegten Studien (jeweils Evidenzstufe 1b) sowie den daraus abgeleiteten Meta-Analysen (Evidenzstufe 1a) zeigte sich ein homogenes Bild: Anoro[®] ist gegenüber Spiriva[®] HandiHaler[®] statistisch signifikant überlegen in Bezug auf

- Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
- Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation)
- Lungenfunktion: FEV₁ Responder

Daraus wird ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Darüber hinaus gibt es Hinweise für einen geringen Zusatznutzen bei folgendem patientenrelevanten Endpunkte:

- COPD Exazerbationen

Aus den vorgelegten drei Studien ergibt sich ein Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit COPD der Stufen II, sowie bei Patienten mit COPD der Stufen III und IV, mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Für Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit ≥ 2 Exazerbationen im Vorjahr ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar, da hierfür keine/kaum Studiendaten erhoben wurden.

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Zudem ist Anoro[®] für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist.

Im Vergleich zu Ultibro[®] ist für Anoro[®] kein Zusatznutzen belegbar.

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 4-168: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten der COPD Stufe II	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit höchstens einer Exazerbationen im Vorjahr	Geringer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.3) 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.

Seit November 2013 ist in Deutschland erstmals eine Fixdosiskombination aus zwei langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA und LABA) unter dem Handelsnamen Ultibro[®] für die Behandlung der stabilen COPD verfügbar. Am 08.05.2014 hat der G-BA folgenden Beschluss dazu erlassen (⁷Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe II
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens 1 Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens 1 Exazerbation pro Jahr
- Kein Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Anoro[®] und die Einordnung im Therapiegebiet auch den Stellenwert im Vergleich zu Ultibro[®] darzulegen. In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] durchgeführt – mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium und Placebo als Brückenkompargatoren. Dieser

indirekte Vergleich ist im Abschnitt 4.3.2.3.1 detailliert dargestellt und beruht auf insgesamt 7 randomisierten klinischen Studien mit mindestens 24-wöchiger Studiendauer.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

(Burzykowski 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Die primären Endpunkte, der FEV₁ (Talspiegel) und der gewichtete mittlere FEV₁-Wert, die in den Studien zu Anoro[®] verwendet wurden, werden im Folgenden unter Verwendung korrelationsbasierter Verfahren untersucht. Diese wurden in einer Meta-Analyse randomisierter Studien verwendet, um die Eignung von FEV₁ als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte wie SGRQ, TDI oder Exazerbationen zu bestimmen.

Rationale für die Verwendung der primären FEV₁ - Endpunkte

Die Lungenfunktionsmessung, insbesondere die Messung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV₁), wird in der klinischen Praxis regelmäßig durchgeführt, um pathophysiologische Veränderungen im Krankheitsgeschehen darzustellen. Ein wesentlicher Vorteil ist dabei die gute Reproduzierbarkeit und standardisierte Erhebung der Daten. In der klinischen Praxis (sowohl in Deutschland als auch weltweit) ist die FEV₁-Messung ein essentieller Bestandteil der COPD-Diagnosestellung, dient der Schweregradeinteilung und wird zusätzlich auch für

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

die klinische Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung der betroffenen Patienten herangezogen (²³Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014; ¹⁰⁷Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

Die **Talspiegel der FEV₁** ist dabei derjenige Wert, der gemessen wird mit dem zeitlich größten Abstand zur letzten Medikamenteneinnahme und erst unmittelbar vor der erneuten Dosierung des Medikamentes. Da die Wirkung von Medikamenten wie inhalativen Bronchodilatoren im Laufe der Zeit nach Einnahme kontinuierlich abnimmt, kann angenommen werden, dass der Talspiegel der FEV₁ die jeweils geringste Lungenfunktionsverbesserung im Zeitverlauf abbildet. In klinischen Studien kann deshalb mit dem Talspiegel FEV₁ dargestellt werden, welchen geringsten positiven Effekt eine Substanz auf die Lungenfunktion hat bevor das Medikament erneut aufdosiert wird.

Ergänzend dazu wird ebenfalls der Endpunkt **gewichteter mittlerer FEV₁** erhoben. Dieser Wert beinhaltet wiederholte Erhebungen des FEV₁ unmittelbar nach Verabreichung der Studienmedikation und mehrere Stunden danach. Der gewichtete mittlere FEV₁ erlaubt somit eine Einschätzung des bronchodilatatorischen Verlaufs und der maximalen, bronchodilatatorischen Antwort. Er wird ergänzend zum Talspiegel FEV₁ erhoben und beide Werte gemeinsam erlauben somit ein möglichst vollständiges Bild, welchen Effekt eine Substanz auf die Bronchodilatation während des gesamten Wirkungszeitraums ausübt,

Die europäische Zulassungsbehörde EMA empfiehlt ausdrücklich die Anwendung von FEV₁-Endpunkten in wissenschaftlichen Studienprogrammen, da sie die FEV₁-Messung als gut reproduzierbar und valide ansieht und zum anderen anerkennt, dass die FEV₁-Messung der am häufigsten gebrauchte Messparameter ist, der Einfluss auf Therapieentscheidungen hat (¹⁵European Medicines Agency (EMA) 2012). Insbesondere der Talspiegel der FEV₁ („pre-bronchodilatator FEV₁“) wird in der aktuellen Guideline der EMA als relevanter Studienendpunkt empfohlen.

Klinische Relevanz von FEV₁ bei COPD-Patienten

Unabhängig von den beschriebenen Vorteilen der FEV₁-Messung, sehen insbesondere klinisch tätige Ärzte und Vertreter von Regulierungsbehörden die Lungenfunktionsmessung vor allem als Surrogatparameter an, dessen Einfluss auf Patienten-bezogene Endpunkte nicht ausreichend belegt ist (²³Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014; ²⁵Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012).

Verschiedene Publikationen haben sich bemüht eine direkte Verknüpfung zwischen FEV₁-Werten und Patienten-relevanten Daten wie dem SGRQ, dem TDI und Exazerbationen auf Basis konkreter Studiendaten mit exakten Korrelationskoeffizienten zu hinterlegen (²⁶Westwood et al. 2011; ²⁷Jones et al. 2011). Diese Publikationen kommen grundsätzlich zu dem Ergebnis, dass es eine deutliche Korrelation zwischen SGRQ, TDI und Exazerbationen auf der einen Seite und FEV₁-Werten auf der anderen Seite gibt. Insbesondere wird in beiden Meta-Analysen der Versuch unternommen einen 100 ml FEV₁-Gewinn mit entsprechenden Schwellenwerten in den patientenrelevanten Instrumenten zu korrelieren. Im Detail kommen

die Studien bei unterschiedlichen methodischen Voraussetzungen zu variablen Ergebnissen; so bezieht sich die Arbeit von Westwood et al. beispielsweise auf Studien mit ≥ 3 Monaten Studiendauer, was aus deutscher Sicht nicht unbedingt ausreichend ist um mittel- und langfristige Effekte zu verifizieren.

Validierung des FEV₁ (Talspiegel) als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Outcomes

Wissenschaftliche Fachkreise und Entscheidungsträger dokumentieren wie wichtig es ist, die Wirkungen von Medikamenten auf patientenrelevante Endpunkte wie Symptomscores, Scores für den Gesundheitszustand oder für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten. Dies gilt auch bei COPD. Allerdings fordern die Zulassungsbehörden auf diesem Gebiet immer noch Spirometrieendpunkte als primäre Outcomes für die Zulassung, während patientenrelevante Endpunkte als sekundär gelten und die Studien im Allgemeinen keine ausreichende Power aufweisen, um für diese patientenrelevanten Endpunkte Überlegenheit nachzuweisen.

In diesem Kontext scheint es wesentlich zu sein, zu verstehen, wie sich die Wirkungen von COPD-Medikamenten auf patientenrelevante Outcomes zu spirometrischen Parametern (hauptsächlich den FEV₁ (Talspiegel)) verhalten. Damit ein Surrogatendpunkt wie FEV₁ bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, muss seine Validität nachgewiesen werden. Ein solcher Nachweis setzt voraus, dass Wirkungen einer Intervention auf den patientenrelevanten Outcome, der durch den Surrogatendpunkt ersetzt werden soll, in ausreichendem Maße durch die Wirkungen auf den Surrogatendpunkt erklärt werden können (³¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013). Bei COPD sind die zu verwendenden patientenrelevanten Endpunkte Instrumente zur Beurteilung des Gesundheitszustands wie das St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder die Bestimmung der Lungenfunktion mit Instrumenten wie dem Transition Dyspnea Index (TDI) sowie die Inzidenz und Rate von Exazerbationen. Alle diese Optionen sind in Fachkreisen weithin etabliert. Genauer gesagt wird in der Regel verlangt, dass der Nachweis der Eignung als Surrogatendpunkt auf einer Meta-Analyse von Studien basieren muss, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf patientenrelevanten Endpunkte untersucht und angegeben wurden (¹⁰⁸Burzykowski, Molenberghs, Buyse (Hrsg.) 2005; ¹⁰⁹Molenberghs et al. 2010). Zwischen den Wirkungen auf das Surrogat und den Wirkungen auf die patientenrelevanten Outcomes sollte eine ausreichend hohe Korrelation auf Studienebene nachgewiesen werden.

Eine Meta-Analyse von klinischen Studien bei COPD - in denen sowohl Surrogatendpunkte (FEV₁ (Talspiegel) oder gewichteter mittlerer FEV₁) als auch Ergebnisse für einen der oben erwähnten patientenrelevanten Outcomes angegeben wurden - wurde durchgeführt, um den Grad der Assoziation zwischen FEV₁-Endpunkten und patientenrelevanten Endpunkten zu bestimmen und letztlich aufzuzeigen, ob FEV₁ als valider Surrogatendpunkt für patientenrelevante Outcomes angesehen werden kann.

4.5.4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien für die FEV₁-Validierung

Bei der Selektion randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) bei COPD wurden die folgenden Kriterien verwendet, um die Beziehungen zwischen Lungenvolumenparametern und patientenrelevanten Outcomes zu validieren:

Tabelle 4-169: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Validierung von FEV₁-Surrogatenpunkten

Einschlusskriterien	
E1	<p>Population:</p> <p>Erwachsene Patienten mit COPD, definiert nach den GOLD-Leitlinien (d. h. nicht vollständig reversible Verengung der Atemwege)</p> <p>Studien, die Asthmapatienten und COPD-Patienten einschließen und Daten für COPD-Patienten separat angeben</p> <p>Studien, die Erwachsene und Kinder einschließen und Daten für Erwachsene separat angeben</p>
E2	<p>Intervention:</p> <p>Monotherapie: Acclidinium oder Indacaterol oder Tiotropium oder Salmeterol oder Formoterol oder Glycopyrronium oder Umeclidinium oder Vilanterol</p> <p>LABA + LAMA-Kombinationen: Umeclidinium/Vilanterol oder Acclidinium/Formoterol oder Tiotropium/Olodaterol oder Indacaterol/Glycopyrronium</p> <p>Die oben aufgeführten Medikamente oder Kombinationen in beliebiger Dosierung, angewendet mit einem Inhalationsgerät</p>
E3	<p>Komparator:</p> <p>Studien, die interessierende Interventionen (siehe oben) mit Placebo oder miteinander vergleichen oder mindestens einen Arm mit einer interessierenden Therapie (siehe oben) einschließen.</p>
E4	<p>Outcomes:</p> <p>Studien, die über Ergebnisse für mindestens einen der Lungenvolumenparameter (siehe unten) UND einen der patientenrelevanten Outcomes (siehe unten) berichten:</p> <p><u>Lungenvolumenparameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Änderung des FEV₁ (Talspiegel) - Mittlere Änderung des gewichteten mittleren FEV₁ - Mittlere Änderung der inspiratorischen Kapazität (IC) vor der nächsten Dosis <p><u>Patientenrelevante Outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Änderung im SGRQ-Gesamtscore - Mittlerer TDI-Score - Inzidenz von Exazerbationen pro Jahr - Rate von Exazerbationen pro Jahr
E5	<p>Studiendesign:</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen</p>

Ausschlusskriterien	
A1	Sprache: Nicht auf Englisch oder Deutsch veröffentlicht.
A2	Verfügbarkeit: keine Publikation und/oder Ergebnisse verfügbar.
A3	Duplikat
A4	Vor 2009 veröffentlichtes Kongress-Abstract

Dazu wurde eine Literatursuche nach RCTs mit FEV₁ und patientenrelevanten Outcomes durchgeführt. Die Suche erfolgte in den folgenden Quellen:

- Cochrane-Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);
- Biomedizinische Datenbanken: Medline, Medline-In-Progress und Embase über die OVID-Plattform;
- Internetseiten zum Health Technology Assessment: Datenbank zum Health Technology Assessment (HTA) und NIHR Health Technology Assessment (NIHR HTA);
- Klinische Studienregister: Klinisches Studienregister der US-amerikanischen National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation (WHO ICTRP), Current Controlled Trials, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).

Die Suche wurde vom 14. bis 18. April 2014 durchgeführt. Die Suche erfolgte in jeder Datenbank/jedem Register einzeln. In Medline, Medline in-Process und Embase wurde in allen Fällen der entsprechende Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach der Strategie des British Medical Journal für klinische Evidenz (¹¹⁰British Medical Journal 2014) verwendet. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 und 4-B4 dokumentiert.

Die Selektion erfolgte auf der Grundlage der oben erwähnten Einschluss- und Ausschlusskriterien. Da Ergebnisse zu Outcomes aus ein und derselben Studie in mehreren Publikationen erwähnt sein können, wurden die Outcome-Kriterien (E4) nicht als erste Ebene verwendet (d. h. Publikationsauswahl), sondern als zweite Ebene (d. h. Studienauswahl), wo Veröffentlichungen, die sich auf ein und dieselbe Studie beziehen, zusammengruppiert wurden. Der gesamte Selektionsprozess wurde von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen wurden durch Konsens zwischen den Reviewern bereinigt.

4.5.4.2 Statistische Methoden

Meta-Analysen wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen patientenrelevanten Outcomes (mittlere Änderung im SGRQ gegenüber dem Ausgangswert, mittlerer TDI-Score, Inzidenzen und Raten von COPD Exazerbationen) und FEV₁-basierten „Surrogatendpunkten“ (FEV₁ (Talspiegel)) und gewichteter mittlerer FEV₁) nach 6- oder 12-monatigem Follow-up zu beurteilen. Das primäre Ziel dieser Analyse war die Beschreibung und Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert (Change from Baseline, CFB) des SGRQ-Score und der mittleren CFB des FEV₁-Wertes bei der letzten verfügbaren Messung (nach 12-monatigem oder, falls nicht verfügbar, nach 6-monatigem Follow-up).

Bei der Datenextraktion anhand eines Extraktionsrasters für den Studienpool wurden Patientencharakteristika und Ergebnisse für die verschiedenen interessierenden Outcomes nach 6 und 12 Monaten aufgeschlüsselt und nach Behandlungsgruppe gesammelt. Diese Ergebnisse zu den Patientencharakteristika und Outcomes wurden auf der Ebene der Behandlungsgruppe beschrieben und für alle Studien zusammengefasst. Dabei wurde die Fallzahl jeder Behandlungsgruppe berücksichtigt (gewichtete Mittelwerte wurden berechnet, indem dem Ergebnis in jeder Behandlungsgruppe ein Gewicht proportional zur Fallzahl der Gruppe zugeordnet wurde und dies durch die Gesamtzahl der Patienten in allen Behandlungsgruppen dividiert wurde).

Die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen patientenrelevanten Outcomes (mittlere CFB im SGRQ, mittlerer TDI-Score, Inzidenzen und Raten von COPD Exazerbationen) und FEV₁-Endpunkten (FEV₁ (Talspiegel)) und gewichteter mittlerer FEV₁) erfolgte mit mehreren Methoden.

Für jeden Zeitpunkt und jede Kombination von patientenrelevanten Outcomes (PROs) und FEV₁-Endpunkten wurde der Zusammenhang zwischen PROs und FEV₁ visuell bestimmt. Dazu wurde ein Blasendiagramm („Bubble Plot“) gezeichnet, bei dem jeder Punkt die Ergebnisse in einer Behandlungsgruppe darstellt, wobei die x-Koordinate die mittlere CFB des FEV₁ und die y-Koordinate den Mittelwert des betreffenden patientenrelevanten Endpunktes darstellt. Die Größe des „Bubbles“ ist proportional zur Fallzahl der Behandlungsgruppe dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten. Mit Methode der kleinsten Quadrate wurde eine einfache gewichtete lineare Regression bestimmt (der gewichtete Mittelwert wurde zur Bestimmung der Regressionskoeffizienten verwendet) und es wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten (und 95% Konfidenzintervalle) berechnet. Die Regressionsgleichung wurde dann verwendet, um die mittlere Änderung des FEV₁ zu bestimmen, die den etablierten MCID-Schwellenwerten der betreffenden patientenrelevanten Outcomes entspricht (-4 für eine CFB des SGRQ Gesamtscores und +1 für den TDI-Score). Desweiteren wurde die Regressionsgleichung herangezogen, um die mittlere CFB im SGRQ (und im TDI) zu bestimmen, die dem etablierten MCID-Schwellenwert einer Änderung des FEV₁ von 100 ml entspricht.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die oben erläuterten Analysen mit den ungewichteten Daten wiederholt (wobei die Ergebnisse aller Behandlungsgruppen den gleichen Beitrag leisten, d. h. dasselbe Gewicht erhalten), um ein Streudiagramm zu erstellen und die Pearson-Korrelationskoeffizienten sowie eine einfache, ungewichtete lineare Regressionsgleichung zu erhalten. Mit dieser Regressionsgleichung wurde dann die mittlere Änderung des FEV₁ bestimmt, die den etablierten MCID-Schwellenwerten der betreffenden patientenrelevanten Outcomes entspricht (-4 für eine CFB des SGRQ Gesamtscores und +1 für den TDI-Score), und um die mittlere CFB im SGRQ (und im TDI) zu bestimmen, die dem etablierten MCID-Schwellenwert einer Änderung des FEV₁ von 100 ml entspricht.

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen FEV₁ und PROs in Regressionsmodellen mit Zufallseffekten weiter untersucht: Es wurden unterschiedliche Modelle auf die Ergebnisse nach 6 Monaten, 12 Monaten und bei der letzten Messung angewendet. Dabei wurde die Studie als Zufallseffekt eingeschlossen. Eine weitere Serie von Modellen, die auf die letzte Messung angewendet wurde, berücksichtigt die Zeit (6 oder 12 Monate) als kategoriale Variable und die Studie als Zufallseffekt.

Diese Analysen waren prospektiv in einem Statistischen Analysenplan definiert worden (¹¹Mapi 2014).

4.5.4.3 Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für die FEV₁-Validierung

4.5.4.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nicht zutreffend.

4.5.4.3.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

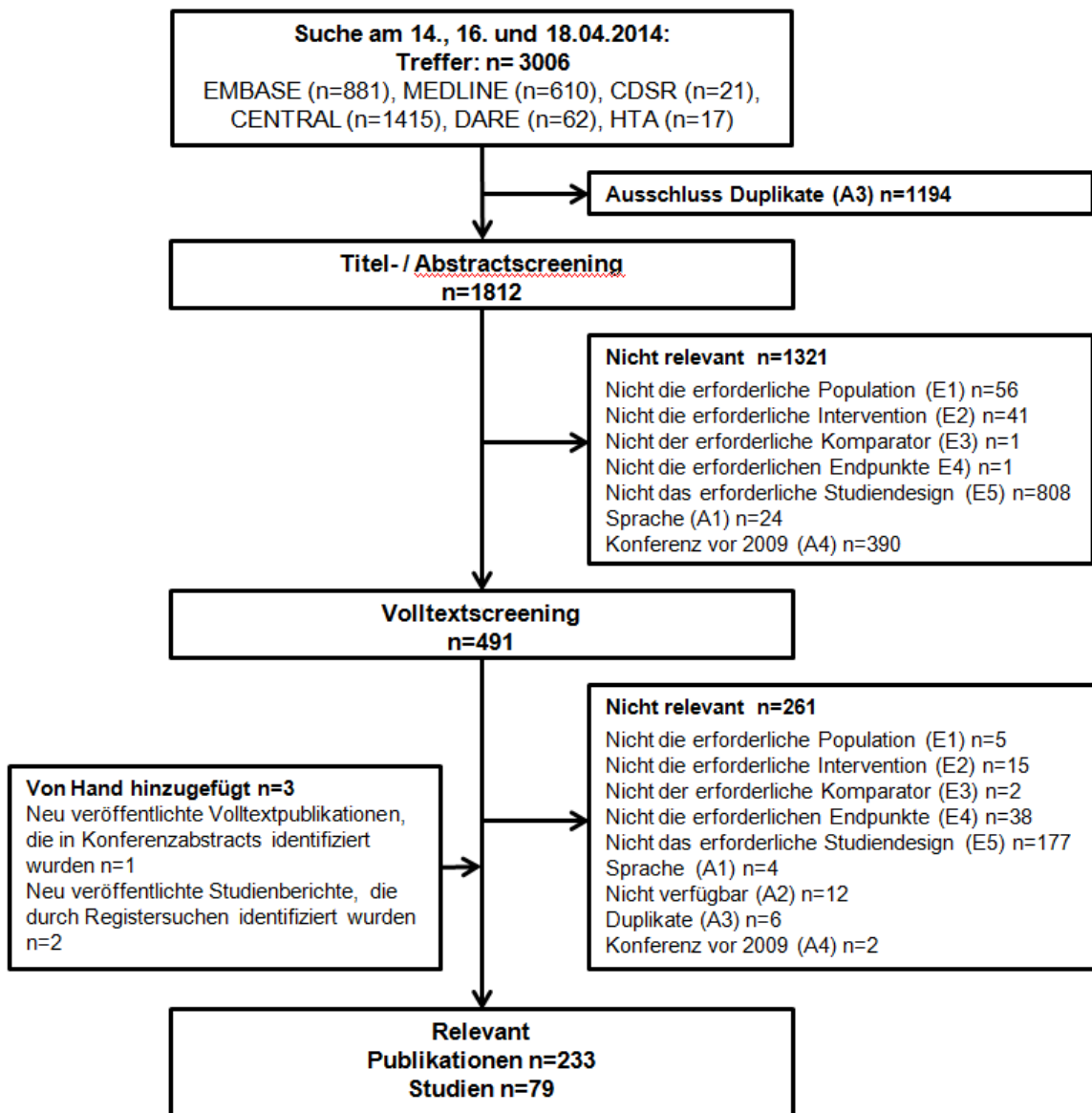


Abbildung 4-191: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche am 14., 16. und 18.04.2014 - Suche nach RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁

4.5.4.3.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

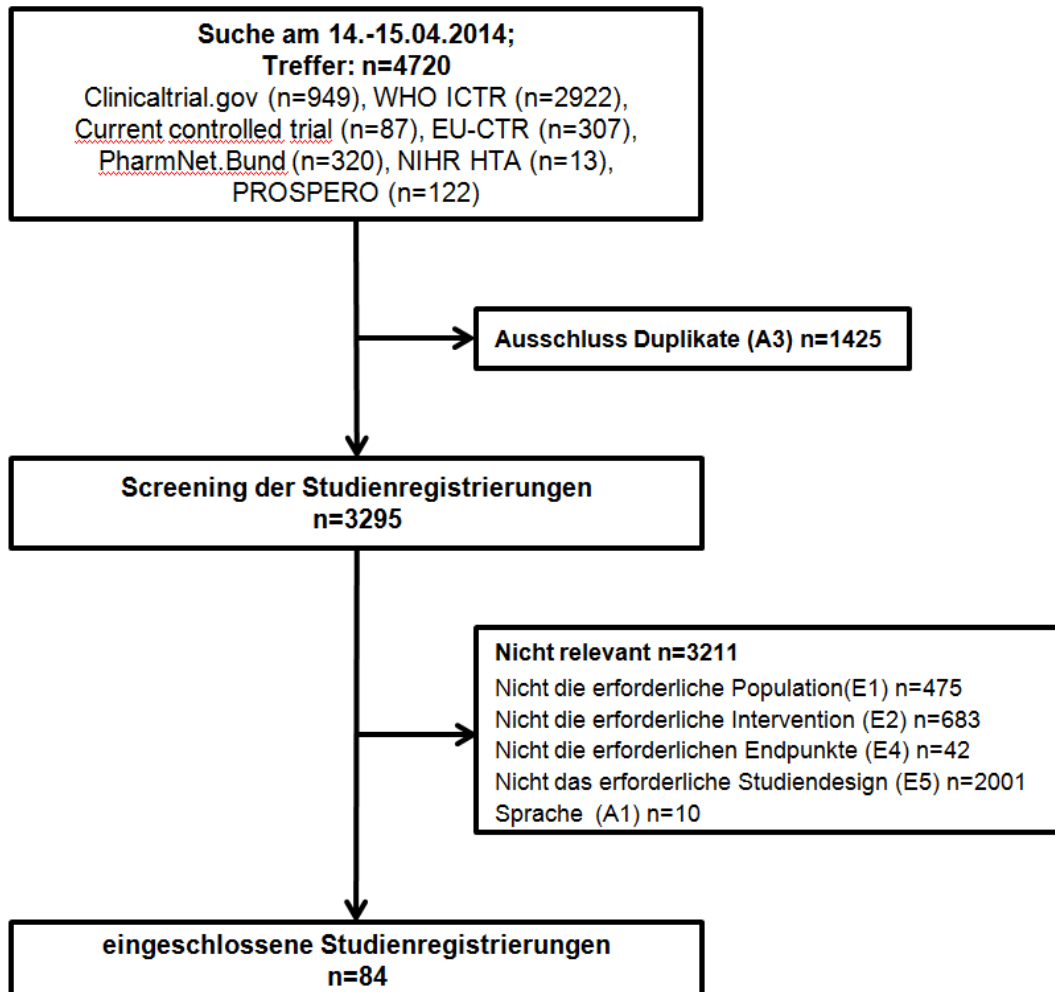


Abbildung 4-192: Flussdiagramm der Suche nach registrierten klinischen Studien am 14.-15.04.2014 – Suche nach RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁

4.5.4.3.4 Resultierender Studienpool: RCTs für die FEV₁-Validierung

Bei der Kombination der 233 Publikationen aus der bibliografischen Suche und der 84 Studien aus der Suche in Studienregistern wurden 118 einzelne Studien identifiziert. Davon wurden 27 Studien wegen der Outcome-Kriterien ausgeschlossen (E4). Die folgenden Gründe führten darüber hinaus zum Ausschluss von weiteren Studien: FEV₁ wurde nur nach Bronchodilatatorgabe gemessen (¹¹²Wedzicha et al. 2008; ¹¹³Calverley et al. 2007; ¹¹⁴Vogelmeier et al. 2008; ¹¹⁵Calverley et al. 2003; ¹¹⁶Campbell et al. 2005; ¹¹⁷Kardos et al. 2007; ¹¹⁸Szafranski et al. 2003), es gab keine Evidenz dafür, dass FEV₁ vor der nächsten Dosis gemessen wurde (¹¹⁹Powrie et al. 2007), oder in den verfügbaren Quellen wurden keine Ergebnisse zum FEV₁ (Talspiegel) oder zu patientenrelevanten Outcomes nach 6 oder 12 Monaten angegeben (¹²⁰Ohar et al. 2013; ¹²¹Wise et al. 2013; ¹²²Vogelmeier et al. 2011; ¹²³Ambrosino et al. 2008; ¹²⁴Niewoehner et al. 2005; ¹²⁵Dusser et al. 2006; ¹²⁶Casaburi et al. 2005; ⁴¹ClinicalTrials.gov 2013; ¹²⁷GSK Clinical Study Register 2014; ¹²⁸Ferguson et al. 2013; ¹²⁹Agusti et al. 2013; ¹³⁰D'Urzo et al. 2013; ¹³¹Koch et al. 2013; ¹³²Make et al. 2014; ¹³³Sadigov et al. 2014; ¹³⁴Singh et al. 2014; ¹³⁵Donohue et al. 2013; ¹³⁶Cooper et al. 2013; ¹³⁷Kornmann et al. 2011). Zusätzlich waren für 39 Studien die bei der Suche in Studienregistern gefunden wurden, dort keine Ergebnisse veröffentlicht. Da für diese 39 Studien auch keine Treffer aus der bibliographischen Literaturrecherche vorlagen, wurden sie auf Grund des Ausschlusskriteriums A2 (Verfügbarkeit) zusätzlich ausgeschlossen (⁹⁹ClinicalTrials.gov 2014; ¹³⁸ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁰¹ClinicalTrials.gov 2014; ¹³⁹ClinicalTrials.gov 2013; ¹⁴⁰ClinicalTrials.gov 2012; ¹⁴¹ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁴²ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁴³ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁰³ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁴⁴ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁴⁵ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁴⁶ClinicalTrials.gov 2013; ¹⁴⁷ClinicalTrials.gov 2013; ¹⁴⁸ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁴⁹ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵⁰ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵¹ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵²ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵³ClinicalTrials.gov 2010; ¹⁰⁵ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵⁴ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵⁵ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵⁶ClinicalTrials.gov 2013; ¹⁵⁷ClinicalTrials.gov 2013; ¹⁵⁸ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁵⁹ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁶⁰ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁶¹ClinicalTrials.gov 2014; ¹⁶²EU Clinical Trials Register. 2005; ¹⁶³EU Clinical Trials Register. 2007; ¹⁶⁴International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN) 2009; ¹⁶⁵PharmNet.Bund 2013; ¹⁶⁶International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013; ¹⁶⁷International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2004; ¹⁶⁸International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2006; ¹⁶⁹International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2006; ¹⁷⁰International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013; ¹⁷¹International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013; ¹⁷²International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2013). Der resultierende Studienpool bestand also aus 52 einzelnen Studien. Jede dieser Studien umfasste 2 bis 6 Behandlungsgruppen, so dass sich in diesen Studien eine Gesamtzahl von 163 Behandlungsgruppen und eine Gesamtzahl von 62.385 randomisierten Patienten ergaben.

Im folgenden Flussdiagramm wird der gesamte Selektionsprozess beschrieben:

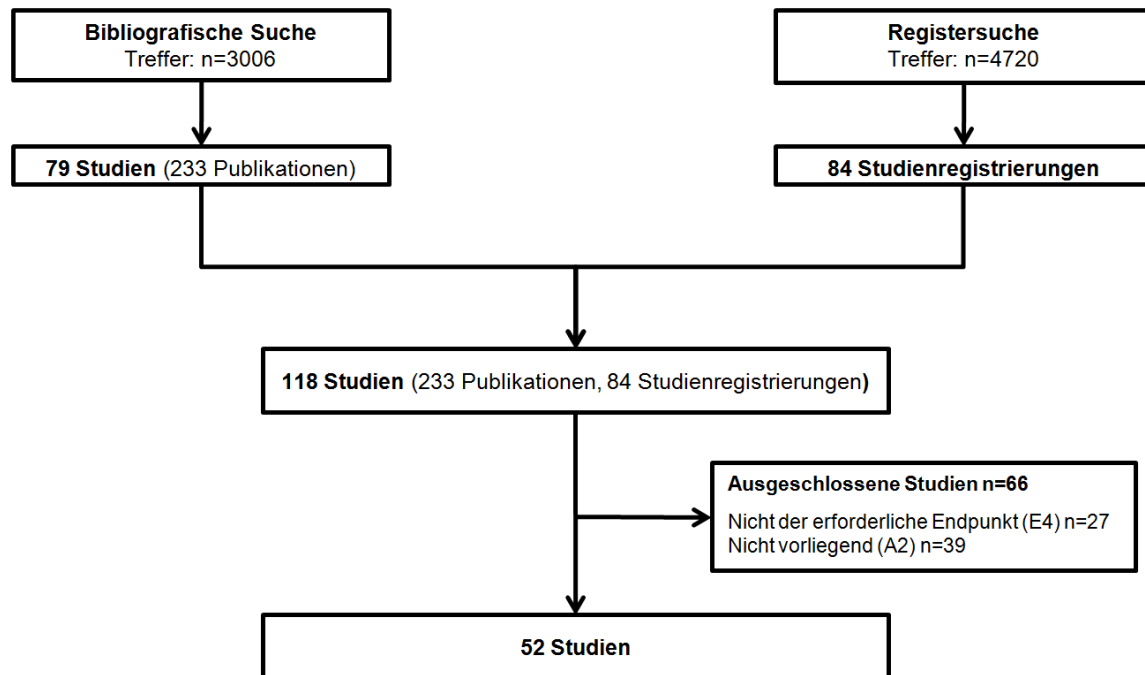


Abbildung 4-193: Flussdiagramm der zwei durchgeführten Suchen – Suche nach RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁

Die Darstellung der ausgewählten RCTs erfolgt entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methoden für alle ausgewählten RCTs sind in Anhang 4-E4 vollständig zusammengefasst. Auch das Verzerrungspotenzial wurde für alle ausgewählten Studien auf Studienebene und Endpunktebene bestimmt und ist in Anhang 4-F4 dokumentiert.

Tabelle 4-170: Ein Studienpool - RCTs zu Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ (sortiert nach Publikationsdatum)

Studien Id	Studienname	Studienkategorie		Verfügbare Quellen ¹	
		Gesponserte Studie ² (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein)	Publikation (Ja/Nein)
1	Celli 2014	Ja	Nein	Ja (¹⁷³ GSK Clinical Study Register 2014)	Nein
2	Abrahams 2013	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁷⁴ Abrahams et al. 2013)
3	Bateman 2013 SHINE	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁷⁵ Bateman et al. 2013)

Studien Id	Studienname	Studienkategorie		Verfügbare Quellen ¹	
		Gesponserte Studie ² (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein)	Publikation (Ja/Nein)
4	Decramer 2013 INVIGORATE	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁷⁶ Decramer et al. 2013)
5	Donohue 2013	Ja	Nein	Nein	Ja (⁶² Donohue et al. 2013)
6	Dransfield 2013 (Studie 1)	Ja	Nein	Nein	Ja (¹⁷⁷ Dransfield et al. 2013)
7	Dransfield 2013 (Studie 2)	Ja	Nein	Nein	Ja (¹⁷⁷ Dransfield et al. 2013)
8	D'Urzo 2013	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁷⁸ D'Urzo et al. 2013)
9	Gelb 2013	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁷⁹ Gelb et al. 2013)
10	Kerwin 2013	Ja	Nein	Nein	Ja (¹⁸⁰ Kerwin et al. 2013)
11	Martinez 2013	Ja	Nein	Nein	Ja (¹⁸¹ Martinez et al. 2013)
12	Wedzicha 2013 SPARK	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸² Wedzicha et al. 2013)
13	Doherty 2012	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸³ Doherty et al. 2012)
14	Hanania 2012	Ja	Nein	Nein	Ja (¹⁸⁴ Hanania et al. 2012)
15	Jones 2012 ATTAIN	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸⁵ Jones et al. 2012)
16	Kerwin 2012 GLOW 2	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸⁶ Kerwin et al. 2012)
17	Sharafkhaneh 2012	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸⁷ Sharafkhaneh et al. 2012)

Studien Id	Studienname	Studienkategorie		Verfügbare Quellen ¹	
		Gesponserte Studie ² (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein)	Publikation (Ja/Nein)
18	Tashkin 2012	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸⁸ Tashkin et al. 2012)
19	Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁸⁹ Vogelmeier et al. 2013)
20	Chapman 2011	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁰ Chapman et al. 2011)
21	D'Urzo 2011 GLOW 1	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹¹ D'Urzo et al. 2011)
22	Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹² Jones et al. 2011)
23	Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹² Jones et al. 2011)
24	Bateman 2010a	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹³ Bateman et al. 2010)
25	Bateman 2010b	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁴ Bateman et al. 2010)
26	Calverley 2010	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁵ Calverley et al. 2010)
27	Dahl 2010 INVOLVE	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁶ Dahl et al. 2010)
28	Donohue 2010 INHANCE	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁷ Donohue et al. 2010)
29	Hanania 2010	Nein	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁸ Hanania et al. 2011)
30	Anzueto 2009	Ja	Nein	Ja (¹⁹⁹ GSK Clinical Study Register 2013)	Ja (²⁰⁰ Anzueto et al. 2009)
31	Rennard 2009	Nein	Ja	Nein	Ja (²⁰¹ Rennard et al. 2009)

Studien Id	Studienname	Studienkategorie		Verfügbare Quellen ¹	
		Gesponserte Studie ² (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein)	Publikation (Ja/Nein)
32	Donohue 2008	Nein	Ja	Nein	Ja (²⁰² Donohue et al. 2008)
33	Ferguson 2008	Ja	Nein	Ja (²⁰³ GSK Clinical Study Register 2013)	Ja (²⁰⁴ Ferguson et al. 2008)
34	Tashkin 2008	Nein	Ja	Ja (²⁰⁵ Astra Zeneca 2006)	Ja (²⁰⁶ Tashkin et al. 2008)
35	Tashkin 2008 UPLIFT	Nein	Ja	Nein	Ja (²⁰⁷ Tashkin et al. 2008)
36	Tonnel 2008 TIPHON	Nein	Ja	Nein	Ja (²⁰⁸ Tonnel et al. 2008)
37	Aaron 2007	Nein	Ja	Nein	Ja (²⁰⁹ Aaron et al. 2007)
38	Chan 2007 SAFE	Nein	Ja	Ja (²¹⁰ Boehringer Ingelheim Internation GmbH 2005)	Ja (²¹¹ Chan et al. 2007)
39	Stockley 2006	Ja	Nein	Ja (²¹² GSK Clinical Study Register 2005)	Ja (²¹³ Stockley et al. 2006)
40	SCO100470	Ja	Nein	Ja (²¹⁴ GSK Clinical Study Register 2014)	Nein
41	SLMF 4010	Ja	Nein	Ja (²¹⁵ GSK Clinical Study Register 2014)	Nein
42	Wouters 2005 COSMIC	Ja	Nein	Nein	Ja (²¹⁶ Wouters et al. 2005)
43	Brusasco 2003	Nein	Ja	Nein	Ja (²¹⁷ Brusasco et al. 2006)
44	Calverley 2003 TRISTAN	Ja	Nein	Ja (²¹⁸ GSK Clinical Study Register 2005)	Ja (²¹⁹ Calverley et al. 2003)

Studien Id	Studienname	Studienkategorie		Verfügbare Quellen ¹	
		Gesponserte Studie ² (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein)	Publikation (Ja/Nein)
45	Dal Negro 2003	NB	NB	Nein	Ja (²²⁰ Dal Negro et al. 2003)
46	Hanania 2003	Ja	Nein	Ja (²²¹ GSK Clinical Study Register 2014)	Ja (²²² Hanania et al. 2003)
47	Casaburi 2002	Nein	Ja	Nein	Ja (²²³ Casaburi et al. 2002)
48	Chapman 2002	Ja	Nein	Ja (²²⁴ GSK Clinical Study Register 2008)	Ja (²²⁵ Chapman et al. 2001)
49	Donohue 2002	Nein	Ja	Nein	Ja (²²⁶ Donohue et al. 2002)
50	Mahler 2002	Ja	Nein	Ja (²²⁷ GSK Clinical Study Register 2014)	Ja (²²⁸ Mahler et al. 2002)
51	Rossi 2002	Nein	Ja	Nein	Ja (²²⁹ Rossi et al. 2002)
52	Vincken 2002	Nein	Ja	Nein	Ja (²³⁰ Vincken et al. 2002)

¹ Falls "Ja", sollte die Referenz für jede Datenquelle angegeben werden.
² Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder bei denen der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
NB = Nicht berichtet

4.5.4.4 Charakteristika der in die FEV₁-Validierung eingeschlossenen Studien

4.5.4.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen – auf Studienebene

Tabelle 4-171: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie	Studiendesign	Population (Einschlusskriterien)	Intervention	Studiendauer	Land	Primärer Endpunkt, relevante sekundäre Endpunkte
1/Celli 2014	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: ≤70% Raucher-Historie: ≥10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Umeclidinium (n=409) Vilanterol (n=404) Umeclidinium/Vilanterol (n=403) Placebo (n=277)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: 22 März 2011 -19 April 2012	153 Zentren in: Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Japan, Niederlande, Norwegen, Philippinen, Slowakei, Schweden, Großbritannien, Ukraine, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI
2/Abrahams 2013	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥40 Jahre FEV ₁ /FVC: ≤70% FEV ₁ vorhergesagt: <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	BEA2180 50 mcg (n=419) BEA2180 100 mcg (n=415) BEA2180 200 mcg (n=390) Tiotropium 5 mcg (n=427) Placebo (n=429)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Start: September 2007 Abschluss: Mai 2009	178 Zentren in 10 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ COPD Exazerbationen
3/Bateman 2013 SHINE	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie Tiotropium war ein Open-Label-Studienarm.	COPD Patienten im Alter ≥40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: ≥30% und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Indacaterol/Glycopyrronium (n=475) Indacaterol (n=477) Glycopyrronium (n=475) Tiotropium (n=483) Placebo (n=234)	Behandlungsdauer: 26 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: September 2010 - März 2012	301 Zentren in: Argentinien, Australien, Bulgarien, Kanada, China, Finnland, Frankreich, Deutschland, Guatemala, Ungarn, Indien, Japan, Mexiko, Niederlande, Panama, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ FEV ₁ AUC 0-12Stunden COPD Exazerbationen

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

4/Decramer 2013 INVIGORATE	Randomisierte, doppelblinde, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: >30% und <50% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Indacaterol (n=1721) Tiotropium (n=1718)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: März 2009 - Juli 2012	408 Zentren in 41 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen
5/Donohue 2013	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 70\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Umeclidinium (n=421) Vilanterol (n=421) Umeclidinium/Vilanterol (n=414) Placebo (n=280)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: März 2011 - März 2012	163 Zentren in USA, Russland, Bulgarien, Kanada, Tschechische Republik, Polen, Chile, Südafrika, Spanien, Griechenland, Japan, Mexiko, Thailand	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI
6/Dransfield 2013 (Studie 1)	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 70\%$ Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) im vorhergehenden Jahr	Vilanterol (n=409) Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg (n=408) Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg (n=403) Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg (n=402)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: September 2009 - Oktober 2011	167 Zentren in 15 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel)
7/Dransfield 2013 (Studie 2)	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 70\%$ Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) im vorhergehenden Jahr	Vilanterol (n=409) Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg (n=412) Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg (n=403) Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg (n=409)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: September 2009 - Oktober 2011	183 Zentren in 15 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel)

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

8/D'Urzo 2013	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Aclidinium 200 mcg (n=95) Aclidinium 400 mcg (n=106) Placebo dann Aclidinium 200 mcg (n=44) Placebo dann Aclidinium 400 mcg (n=46)	Behandlungsdauer: 64 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Start: Januar 2010 Abschluss: Dezember 2010	Multizentren in Nordamerika	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
9/Gelb 2013	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Aclidinium 200 mcg (n=312) Aclidinium 400 mcg (n=293)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: November 2009 - April 2011	109 Zentren in USA und Kanada	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
10/Kerwin 2013	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 70\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: nicht erforderlich	Vilanterol (n=205) Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg (n=206) Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg (n=206) Fluticason (n=206) Placebo (n=207)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Oktober 2009 - Februar 2011	221 Zentren in: Chile, Estland, Deutschland, Japan, Korea, Philippinen, Polen, Russische Föderation, USA	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ über 0-4 Stunden FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
11/Martinez 2013	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 70\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: nicht erforderlich	Vilanterol (n=203) Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg (n=204) Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg (n=205) Fluticason 100 mcg (n=204) Fluticason 200 mcg (n=203) Placebo (n=205)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Oktober 2009 - Februar 2011	Multizentren in: Tschechische Republik, Deutschland, Japan, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Großbritannien, Ukraine, USA	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> Gewichteter mittlerer FEV ₁ über 0-4 Stunden FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB

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

12/Wedzicha 2013 SPARK	Randomisierte, doppelblinde, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie Tiotropium war ein Open-Label-Studienarm	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $<70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $<50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Indacaterol/Glycopyrronium (n=741) Glycopyrronium (n=741) Tiotropium (n=742)	Behandlungsdauer: 64 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: April 2010 - Juli 2012	362 Zentren in Argentinien, Austria, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Frankreich, Finnland, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Peru, Philippinen, Polen, Russland, Slowakei, Südafrika, Spanien, Großbritannien, USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ
13/Doherty 2012	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 25\%$ und $\leq 60\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Mometasone/Formoterol 400/10 mcg (n=225) Mometasone/Formoterol 200/10 mcg (n=239) Mometasone (n=253) Formoterol (n=243) Placebo (n=236)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: September 2006 - Juli 2010	164 Zentren in Nord, Zentral- und Südamerika, Europa, Afrika, Asien.	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ AUC 0-12 Stunden FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ COPD Exazerbationen
14/Hanania 2012	Randomisierte, doppelblinde, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie Tiotropium war ein Open-Label-Studienarm.	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: ≥ 40 und $\leq 80\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Fluticason/Salmeterol + Tiotropium (n=173) Tiotropium + Placebo (n=169)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: Dezember 2008 - Dezember 2009	33 Zentren in USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> IC
15/Jones 2012 ATTAIN	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $<70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $<80\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Aclidinium 400 mcg (n=272) Aclidinium 200 mcg (n=280) Placebo (n=276)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Oktober 2009 - November 2010	Multizentren in 9 europäischen Ländern und Südafrika	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ

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

16/Kerwin 2012 GLOW 2	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Glycopyrronium (n=529) Tiotropium (n=268) Placebo (n=269)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Juni 2009 - April 2011	139 Zentren in Nord- und Südamerika, Asien, Europa, Pazifik	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ COPD Exazerbationen FEV ₁ AUC 0-12 Stunden
17/Sharafkhaneh 2012	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorherigen 1-12 Monaten	Budesonid/Formoterol 320/9 mcg (n=407) Budesonid/Formoterol 160/9 mcg (n=408) Formoterol 9 mcg (n=404)	Behandlungsdauer: 12 Monate Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Januar 2007 - August 2009	180 Zentren in US, Zentral- und Südamerika, Südafrika	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) SGRQ
18/Tashkin 2012	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 25\%$ und $\leq 60\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Mometasone/Formoterol 200/10 mcg (n=207) Mometasone/Formoterol 400/10 mcg (n=217) Mometasone (n=210) Formoterol (n=209) Placebo (n=212)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Oktober 2006 - Juli 2010	131 Zentren in Südamerika, Asien, Afrika, Europa, Nordamerika	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ AUC 0-12 Stunden FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ COPD Exazerbationen
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	Randomisierte, doppelblinde, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: >40% und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: nicht erforderlich	Indacaterol/Glycopyrronium (n=259) Salmeterol/Fluticason (n=264)	Behandlungsdauer: 26 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: März 2011 - März 2012	93 Zentren in 10 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ AUC 0-12 Stunden <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ IC

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

20/Chapman 2011	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Indacaterol 150 mcg (n=144) Indacaterol 300 mcg (n=146) Placebo (n=125)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: Mai 2008 - März 2009	191 Zentren in 9 Ländern	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> Pulsrate Systolischer Blutdruck Auffälliger diastolischer Blutdruck Qtc Interval Serum Potassium BlutglGroßbritannienose <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) SGRQ
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: <70% FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Glycopyrronium (n=552) Placebo (n=527)	Behandlungsdauer: 26 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Oktober 2009 - Dezember 2010	Multizentrisches in USA, Kanada, Europa, Australien, Asien, Südamerika	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ COPD Exazerbationen FEV ₁ AUC 0-12 Stunden
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: nicht erforderlich	Aclidinium (n=627) Placebo (n=216)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 14 Tage Studien-Zeitraum: August 2006 - Mai 2008	139 Zentren in 16 europäischen Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen SGRQ
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: <80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: nicht erforderlich	Aclidinium (n=600) Placebo (n=204)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 14 Tage Studien-Zeitraum: Juli 2006 - June 2008	119 Zentren in 7 Ländern (überwiegend in Nordamerika)	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen SGRQ

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

24/Bateman 2010a	Zwei randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 60\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium 5 μ g (n=670) Tiotropium 10 μ g (n=667) Placebo (n=653)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Run-in: 2 Wochen Rekrutierungs-Zeitraum: Januar 2003 bis Dezember 2005	Multizentren in Südafrika, Großbritannien, Deutschland, Kanada	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) SGRQ TDI COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
25/Bateman 2010b	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 60\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=1952) Placebo (n=1965)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: 6 Oktober 2006 - 22 Januar 2009	336 Zentren in 31 Ländern	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ
26/Calverley 2010	Randomisierte, doppelblinde, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und $< 50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 in den vorhergehenden 2-12 Monaten	Beclomethasone/Formoterol 200/12 mcg (n=237) Budesonide/Formoterol 400/12 mcg (n=242) Formoterol (n=239)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: Dezember 2006 - November 2008	76 Zentren in 8 Ländern in Europa	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ
27/Dahl 2010 INVOLVE	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $< 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und $< 80\%$ Raucher-Historie: ≥ 20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Indacaterol 300 mcg (n=437) Indacaterol 600 mcg (n=428) Formoterol (n=435) Placebo (n=432)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: Oktober 2006 - Juli 2008	Multizentren in 25 Ländern in Südamerika, Europa, Russland, Afrika, Asien	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ COPD Exazerbationen TDI

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

28/Donohue 2010 INHANCE	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo- und aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie Tiotropium war ein Open-Label-Studienarm.	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $<70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\geq 30\%$ und $<80\%$ Raucher-Historie: ≥ 20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Indacaterol 150 mcg (n=420) Indacaterol 300 mcg (n=418) Tiotropium (n=420) Placebo (n=425)	Behandlungsdauer: 26 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: April 2007 - August 2008	Multizentren in USA, Schweden, Türkei, Deutschland	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
29/Hanania 2010	Randomisierte, doppelblinde, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 35 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 65\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 15 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Formoterol (n=147) Arformoterol 15mcg (n=149) Arformoterol 25mcg (n=147)	Behandlungsdauer: 6 Monate Run-in: NB Studien-Zeitraum: Oktober 2005 - Oktober 2007	62 Zentren in den USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> Unerwünschte Ereignisse, im Besonderen COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> IC TDI FEV ₁ (Talspiegel) SGRQ
30/Anzueto 2009	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Salmeterol/Fluticason (n=394) Salmeterol (n=403)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: 27. Dezember 2004 - 14. Juni 2007	98 Zentren in USA und Kanada	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel)
31/Rennard 2009	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $<70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Budesonid/Formoterol 320/9 mcg (n=494) Budesonid/Formoterol 160/9 mcg (n=494) Formoterol (n=495) Placebo (n=481)	Behandlungsdauer: 12 Monate Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 2005 - 2007	237 Zentren in USA, Europa und Mexiko	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) Post-dose FEV ₁ <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen SGRQ

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

32/Donohue 2008	Randomisierte, open-label, parallele, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 35 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 65\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 15 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Arformoterol (n=528) Salmeterol (n=265)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: NB	85 Zentren	<u>Primärer Endpunkt:</u> Unerwünschte Ereignisse <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen FEV ₁ (Talspiegel)
33/Ferguson 2008	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Salmeterol/Fluticason (n=394) Salmeterol (n=388)	Behandlungsdauer: 12 Monate Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: 26 Oktober 2004 - 21 November 2006	94 Zentren in USA und Kanada	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel)
34/Tashkin 2008	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $< 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 50\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Budesonid/Formoterol 320/9 mcg (n=277) Budesonid/Formoterol 160/9 mcg (n=281) Budesonid + Formoterol (n=287) Budesonid (n=275) Formoterol (n=284) Placebo (n=300)	Behandlungsdauer: 26 Wochen Run-in: 2 Wochen Erste Testperson eingeschrieben: 4 April 2005 Letzte Testperson abgeschlossen: 28 Dezember 2006	194 Zentren in USA, Tschechische Republik, den Niederlanden, Polen und Südafrika	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) Post-dose FEV ₁ <u>Sekundärer Endpunkt:</u> IC SGRQ COPD Exazerbationen
35/Tashkin 2008 UPLIFT	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 70\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=2987) Placebo (n=3006)	Behandlungsdauer: 4 Jahre Run-in: NB Studien-Zeitraum: 9 Januar 2003 - 22 Februar 2008	490 Zentren in 37 Ländern	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) Post-dose FEV ₁ <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ COPD Exazerbationen

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

36/Tonnel 2008 TIPHON	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: NB FEV ₁ vorhergesagt: >20 und $<70\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: >10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=266) Placebo (n=288)	Behandlungsdauer: 9 Monate Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 7 Mai 2002 - 19 April 2004	123 Zentren in Frankreich	<u>Primärer Endpunkt:</u> SGRQ <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) COPD Exazerbationen
37/Aaron 2007	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 35 Jahre FEV ₁ /FVC: $<70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $<65\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 (mäßige oder schwere) in den vorhergehenden 12 Monaten	Tiotropium + Placebo (n=156) Tiotropium + Salmeterol (n=148) Tiotropium + Salmeterol/Fluticason (n=145)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: Oktober 2003 - Januar 2006	27 Zentren in Kanada	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ TDI FEV ₁ (Talspiegel)
38/Chan 2007 SAFE	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 65\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 1 Exazerbation im vorhergehenden Jahr aber nicht binnen 6 Wochen vor dem Start (später geändert auf 1 Exazerbation in den letzten 2 Jahren)	Tiotropium (n=608) Placebo (n=305)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 24 Januar 2002 - 7 Mai 2004	101 Zentren in Kanada	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen SGRQ

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

39/Stockley 2006	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: NB FEV ₁ vorhergesagt: <70% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 2 (mäßige oder schwere) im vorhergehenden Jahr	Salmeterol (n=316) Placebo (n=318)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 5 April 2000 - 9 November 2001	84 Zentren in 19 europäischen Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ FEV ₁ (Talspiegel) IC
40/SCO100470	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter 40-80 Jahre FEV ₁ /FVC: NR FEV ₁ vorhergesagt: NB aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Salmeterol (n=532) Salmeterol/Fluticason (n=518)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: 22 Juni 2002 – 25 Mai 2005	Multizentren in 20 Ländern (Europa, Asien-Pazifik)	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) TDI <u>Sekundärer Endpunkt:</u> SGRQ
41/SLMF 4010	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: NB FEV ₁ vorhergesagt: NB aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Salmeterol (n=17) Placebo (n=17)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: 16 August 2001 - 1 Oktober 2002	9 Zentren in Frankreich	<u>Primärer Endpunkt:</u> IC <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) COPD Exazerbationen SGRQ
42/Wouters 2005 COSMIC	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter 40–75 Jahre FEV ₁ /FVC: <88% für Männer und <89% für Frauen FEV ₁ vorhergesagt: 30–70% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥ 2 (mäßige oder schwere) im vorhergehenden Jahr	Salmeterol (n=184) Salmeterol/Fluticason (n=189)	Behandlungsdauer: 12 Monate Run-in: 3 Monate Studien-Zeitraum: NB	39 Zentren in den Niederlanden	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen SGRQ

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

43/Brusco 2003	Zwei randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien	COPD Patienten im Alter >40 Jahre FEV ₁ /FVC: ≤70% FEV ₁ vorhergesagt: ≤65% Raucher-Historie: >10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=402) Salmeterol (n=405) Placebo (n=400)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: NB	Multizentren in 18 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> NB <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
44/Calverley 2003 TRISTAN	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter 40-79 Jahre FEV ₁ /FVC: ≤70% FEV ₁ vorhergesagt: 25-70% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: ≥1 (mäßige oder schwere) im vorhergehenden Jahr	Salmeterol (n=372) Fluticason (n=374) Salmeterol/Fluticason (n=358) Placebo (n=361)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 20 August 1998 - 12 Dezember 2000	196 Zentren in 25 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen SGRQ
45/Dal Negro 2003	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte Studie	COPD Patienten FEV ₁ /FVC: ≤70% FEV ₁ vorhergesagt: ≤80% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Salmeterol/Fluticason (n=6) Salmeterol (n=6) Placebo (n=6)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: NB	NB	<u>Primärer Endpunkt:</u> NB <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
46/Hanania 2003	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥40 Jahre FEV ₁ /FVC: ≤70% FEV ₁ vorhergesagt: <65% aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Salmeterol (n=177) Fluticason (n=183) Salmeterol/Fluticason (n=178) Placebo (n=185)	Behandlungsdauer: 54 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 10 November 1998 – 28 August 2000	76 Zentren in USA und Puerto Rico	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) Post-dose FEV ₁ <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI COPD Exazerbationen
47/Casaburi 2002	Zwei randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien	COPD Patienten im Alter ≥40 Jahre FEV ₁ /FVC: ≤70% FEV ₁ vorhergesagt: ≤65% Raucher-Historie: ≥10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=550) Placebo (n=371)	Behandlungsdauer: 49 Wochen Run-in: NB Studien-Zeitraum: NB	50 Zentren	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI SGRQ COPD Exazerbationen

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

48/Chapman 2002	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 85\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Salmeterol (n=201) Placebo (n=207)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 4 Wochen Studien-Zeitraum: 18 November 1996 - 25 März 1998	52 Zentren in Kanada, Großbritannien, Niederlande, Schweden, Russland, Dänemark	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> Tagessymptome Nächtliche Symptome <u>Sekundärer Endpunkt:</u> COPD Exazerbationen FEV ₁ (Talspiegel) SGRQ
49/Donohue 2002	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 60\%$ Raucher-Historie: > 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=209) Salmeterol (n=213) Placebo (n=201)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: NB	39 Ländern in 12 Ländern	<u>Primärer Endpunkt:</u> NB <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB
50/Mahler 2002	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 65\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: ≥ 20 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Fluticason (n=168) Salmeterol (n=160) Salmeterol/Fluticason (n=165) Placebo (n=181)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: 24 September 1998 – 5 Mai 2000	65 Zentren in den USA	<u>Ko-Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) Post-dose FEV ₁ <u>Sekundärer Endpunkt:</u> TDI COPD Exazerbationen
51/Rossi 2002	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $< 88\%$ für Männer und $< 89\%$ für Frauen FEV ₁ vorhergesagt: $< 70\%$ aktive oder frühere Zigarettenraucher Raucher-Historie: > 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Formoterol 12 μ g (n=211) Formoterol 24 μ g (n=214) Placebo (n=220) Theophyllin (n=209)	Behandlungsdauer: 12 Monate Run-in: 10 bis 21 Tage Studien-Zeitraum: NB	81 Zentren weltweit	<u>Primärer Endpunkt:</u> FEV ₁ AUC 0-12 Stunden <u>Sekundärer Endpunkt:</u> FEV ₁ (Talspiegel) COPD Exazerbationen SGRQ
52/Vincken 2002	Zwei randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studien	COPD Patienten im Alter ≥ 40 Jahre FEV ₁ /FVC: $\leq 70\%$ FEV ₁ vorhergesagt: $\leq 65\%$ Raucher-Historie: ≥ 10 Packungsjahre Exazerbations-Historie: NB	Tiotropium (n=356) Ipratropium (n=179)	Behandlungsdauer: 52 Wochen Run-in: 2 Wochen Studien-Zeitraum: NB	29 Zentren in den Niederlanden und Belgien.	<u>Primärer Endpunkt:</u> NB <u>Sekundärer Endpunkt:</u> NB

NB = Nicht berichtet

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

Tabelle 4-172: Charakterisierung der Interventionen - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁-L (sortiert nach Publikationsdatum)

Studien ID / Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	Behandlung 3	Behandlung 4	Behandlung 5	Behandlung 6
1/Celli 2014	Umeclidinium bromide 125 mcg QD	Vilanterol 25 mcg QD	Umeclidinium bromide/Vilanterol 125/25 mcg QD	Placebo	NZ	NZ
2/Abrahams 2013	BEA2180 50 mcg QD	BEA2180 100 mcg QD	BEA2180 200 mcg QD	Tiotropium 5 mcg QD	Placebo	NZ
3/Bateman 2013 SHINE	Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 mcg QD	Indacaterol 150 mcg QD	Glycopyrronium 50 mcg QD	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ
4/Decramer 2013 INVIGORATE	Indacaterol 150 mcg QD	Tiotropium 18 mcg QD	NZ	NZ	NZ	NZ
5/Donohue 2013	Umeclidinium bromide 62,5 mcg QD	Vilanterol 25 mcg QD	Umeclidinium bromide/Vilanterol 62,5/25 mcg QD	Placebo	NZ	NZ
6/Dransfield 2013 Study 1	Vilanterol 25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 50/25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 100/25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 200/25 mcg QD	NZ	NZ
7/Dransfield 2013 Study 2	Vilanterol 25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 50/25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 100/25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 200/25 mcg QD	NZ	NZ
8/D'Urzo 2013	Aclidinium 200 mcg BID (12+52 Wochen)	Aclidinium 400 mcg BID (12+52 Wochen)	Placebo (12 Wochen) dann Aclidinium 200 mcg BID (52 Wochen)	Placebo (12 Wochen) dann Aclidinium 400 mcg BID (52 Wochen)	NZ	NZ
9/Gelb 2013	Aclidinium 200 mcg BID	Aclidinium 400 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
10/Kerwin 2013	Vilanterol 25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 50/25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 100/25 mcg QD	Fluticason furoate 100 mcg QD	Placebo	NZ
11/Martinez 2013	Vilanterol 25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 100/25 mcg QD	Fluticason furoate/Vilanterol 200/25 mcg QD	Fluticason furoate 100 mcg QD	Fluticason furoate 200 mcg QD	Placebo
12/Wedzicha 2013 SPARK	Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 mcg QD	Glycopyrronium 50 mcg QD	Tiotropium 18 mcg QD	NZ	NZ	NZ
13/Doherty 2012	Mometasone furoate/Formoterol 400/10 mcg BID	Mometasone furoate/Formoterol 200/10 mcg BID	Mometasone furoate 400 mcg BID	Formoterol 10 mcg BID	Placebo	NZ

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

Studien ID / Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	Behandlung 3	Behandlung 4	Behandlung 5	Behandlung 6
14/Hanania 2012	Fluticason/Salmeterol 250/50 mcg BID + Tiotropium 18 mcg QD	Tiotropium 18 mcg QD + Placebo BID	NZ	NZ	NZ	NZ
15/Jones 2012 ATTAIN	Acclidinium 400 mcg BID	Acclidinium 200 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ
16/Kerwin 2012 GLOW 2	Glycopyrronium bromide 50 mcg QD	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ
17/Sharafkhaneh 2012	Budesonid/Formoterol 320/9 mcg BID	Budesonid/Formoterol 160/9 mcg BID	Formoterol 9 mcg BID	NZ	NZ	NZ
18/Tashkin 2012	Mometasone furoate/Formoterol fumarate 200/10 mcg BID	Mometasone furoate/Formoterol fumarate 400/10 mcg BID	Mometasone furoate 400 mcg BID	Formoterol fumarate 10 mcg BID	Placebo	NZ
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINZTE	Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 mcg QD	Salmeterol/Fluticason 50/500 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
20/Chapman 2011	Indacaterol 150 mcg QD	Indacaterol 300 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	Glycopyrronium 50 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	Acclidinium 200 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	Acclidinium 200 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
24/Bateman 2010a	Tiotropium 5 mcg QD	Tiotropium 10 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NNZ
25/Bateman 2010b	Tiotropium 5 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
26/Calverley 2010	Beclomethasone/Formoterol 200/12 mcg BID	Budesonid/Formoterol 400/12 mcg BID	Formoterol 12 mcg BID	NZ	NZ	NZ
27/Dahl 2010 INVOLVE	Indacaterol 300 mcg QD	Indacaterol 600 mcg QD	Formoterol 12 mcg BID	Placebo	NZ	NZ
28/Donohue 2010 INHANCE	Indacaterol 150 mcg QD	Indacaterol 300 mcg QD	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ	NZ

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

Studien ID / Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	Behandlung 3	Behandlung 4	Behandlung 5	Behandlung 6
29/Hanania 2010	Formoterol 12 mcg BID	Arformoterol 15 mcg BID	Arformoterol 25 mcg BID	NZ	NZ	NZ
30/Anzueto 2009	Salmeterol/Fluticason propionate 50/250 mcg BID	Salmeterol 50 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
31/Rennard 2009	Budesonid/Formoterol 320/9 mcg BID	Budesonid/Formoterol 160/9 mcg BID	Formoterol 9 mcg BID	Placebo	NZ	NZ
32/Donohue 2008	Arformoterol 50 mcg QD	Salmeterol 42 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
33/Ferguson 2008	Salmeterol/Fluticason propionate 50/250 mcg BID	Salmeterol 50 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
34/Tashkin 2008	Budesonid/Formoterol 320/9 mcg BID	Budesonid/Formoterol 160/9 mcg BID	Budesonid 320 mcg BID + Formoterol 9 mcg BID	Budesonid 320 mcg BID	Formoterol 9 mcg BID	Placebo
35/Tashkin 2008 UPLIFT	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
36/Tonnel 2008 TIPHON	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
37/Aaron 2007	Tiotropium 18 mcg QD + Placebo BID	Tiotropium 18 mcg QD + Salmeterol 50 mcg BID	Tiotropium 18 mcg QD + Salmeterol/Fluticason 50/500 mcg BID	NZ	NZ	NZ
38/Chan 2007 SAFE	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
39/Stockley 2006	Salmeterol 50 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
40/SCO100470	Salmeterol 50 mcg BID	Salmeterol/Fluticason 50/250 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
41/SLMF 4010	Salmeterol 50 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
42/Wouters 2005 COSMIC	Salmeterol 50 mcg BID	Salmeterol/Fluticason 50/500 mcg BID	NZ	NZ	NZ	NZ
43/Brusasco 2003	Tiotropium 18 mcg QD	Salmeterol 50 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ
44/Calverley 2003 TRISTAN	Salmeterol 50 mcg BID	Fluticason propionate 500 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ

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

Studien ID / Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	Behandlung 3	Behandlung 4	Behandlung 5	Behandlung 6
45/Dal Negro 2003	Salmeterol/Fluticason 50/250 mcg BID	Salmeterol 50 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ
46/Hanania 2003	Salmeterol 50 mcg BID	Fluticason propionate 250 mcg BID	Salmeterol/Fluticason propionate 50/250 mcg BID	Placebo	NZ	NZ
47/Casaburi 2002	Tiotropium 18 mcg QD	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
48/Chapman 2002	Salmeterol 50 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ	NZ
49/Donohue 2002	Tiotropium 18 mcg QD	Salmeterol 50 mcg BID	Placebo	NZ	NZ	NZ
50/Mahler 2002	Fluticason 500 mcg BID	Salmeterol 50 mcg BID	Salmeterol/Fluticason propionate 50/500 mcg BID	Placebo	NZ	NZ
51/Rossi 2002	Formoterol 12 mcg BID	Formoterol 24 mcg BID	Placebo	Theophyllin BID	NZ	NZ
52/Vincken 2002	Tiotropium 18 mcg QD	Ipratropium 40 mcg QID	NZ	NZ	NZ	NZ
NZ: Nicht zutreffend						

Tabelle 4-173: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer*** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
1/Celli 2014								
Umeclidinium	409	63,1 (8,5)	66,3	48,0	52,0	NB	53,0	44,0 (23,32)
Vilanterol	404	62,8 (8,8)	65,6	51,0	49,0	NB	52,0	42,8 (23,22)
Umeclidinium/Vilanterol	403	63,4 (8,1)	65,5	44,0	56,0	NB	50,0	45,4 (25,51)
Placebo	277	62,2 (8,5)	63,6	44,0	56,0	NB	52,0	43,6 (23,06)
2/Abrahams 2013								
BEA2180 50 mcg	419	64,0 (8,7)	63,7	NB	NB	8,3 (6,4)	45,1	48,9 (27,6)
BEA2180 100 mcg	415	64,6 (9,1)	64,8	NB	NB	8,5 (6,4)	46,0	46,8 (23,9)
BEA2180 200 mcg	390	63,9 (8,9)	64,1	NB	NB	8,3 (6,7)	45,1	48,3 (26,8)
Tiotropium	427	63,9 (8,7)	65,8	NB	NB	8,4 (6,5)	44,5	47,3 (24,9)
Placebo	429	64,4 (8,6)	63,9	NB	NB	8,6 (6,6)	45,2	46,4 (22,0)
3/Bateman 2013 SHINE								
Indacaterol/Glycopyrronium	475	64,0 (8,9)	76,4	66,0	34,0	6,0 (5,5)	40,5	NB
Indacaterol	477	63,6 (8,8)	74,4	61,8	38,2	6,3 (5,6)	38,7	NB
Glycopyrronium	475	64,3 (9,0)	77,2	63,0	36,6	6,5 (5,8)	40,0	NB
Tiotropium	483	63,5 (8,7)	75,0	61,7	38,3	6,1 (5,5)	39,4	NB
Placebo	234	64,4 (8,6)	72,8	67,7	32,3	6,4 (5,7)	40,1	NB

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
4/Decramer 2013 INVIGORATE								
Indacaterol	1721	NB	78,0	1,0	99,0	7,0 (5,7)	35,0	42,8 (23,3)
Tiotropium	1718	NB	76,0	1,0	99,0	6,6 (5,4)	34,0	43,2 (23,9)
5/Donohue 2013								
Umeclidinium	421	64,0 (9,2)	71,0	46,0	54,2	NB	50,0	46,8 (27,0)
Vilanterol	421	62,7 (8,5)	68,0	47,0	53,1	NB	47,0	44,7 (23,2)
Umeclidinium/Vilanterol	414	63,1 (8,7)	74,0	49,0	51,2	NB	49,0	46,5 (25,8)
Placebo	280	62,2 (9,0)	70,0	43,0	57,5	NB	54,0	47,2 (27,2)
6/Dransfield 2013 Study 1								
Vilanterol	409	63,6 (9,4)	58,4	NB	NB	NB	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg	408	63,6 (9,1)	60,0	NB	NB	NB	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	403	63,6 (9,1)	57,3	NB	NB	NB	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg	402	63,8 (9,3)	61,9	NB	NB	NB	NB	NB
7/Dransfield 2013 Study 2								
Vilanterol	409	63,6 (9,3)	57,5	NB	NB	NB	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg	412	63,7 (9,6)	56,1	NB	NB	NB	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	403	64,0 (9,3)	55,1	NB	NB	NB	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg	409	63,5 (8,8)	53,3	NB	NB	NB	NB	NB
8/D'Urzo 2013								

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Aclidinium	95	62,5 (9,4)	54,8	NB	NB	NB	45,2	52,5 (24,0)
Aclidinium 400 mcg	106	64,1 (10,0)	49,1	NB	NB	NB	44,3	57,1 (29,5)
Placebo dann Aclidinium 200 mcg	44	65,0 (11,4)	52,3	NB	NB	NB	43,2	50,4 (31,6)
Placebo dann Aclidinium 400 mcg	46	65,0 (9,1)	52,2	NB	NB	NB	41,3	54,7 (31,8)
9/Gelb 2013								
Aclidinium	312	63,0 (9,5)	59,2	NB	NB	NB	52,7	53,9 (26,7)
Aclidinium 400 mcg	293	64,2 (9,9)	57,4	NB	NB	NB	50,2	54,7 (31,1)
10/Kerwin 2013								
Vilanterol	205	63,4 (9,6)	68,0	NB	NB	NB	54,0	47,6 (28,1)
Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg	206	62,8 (9,1)	66,0	NB	NB	NB	54,0	44,2 (25,4)
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	206	62,3 (8,5)	67,0	NB	NB	NB	54,0	46,6 (25,1)
Fluticason	206	62,7 (9,5)	64,0	NB	NB	NB	54,0	46,2 (25,3)
Placebo	207	62,1 (8,8)	68,0	NB	NB	NB	54,0	45,6 (25,0)
11/Martinez 2013								
Vilanterol	203	61,2 (8,6)	74,0	NB	NB	NB	55,0	42,0 (23,3)
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	204	61,9 (8,8)	71,0	NB	NB	NB	53,0	42,8 (23,9)
Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg	205	61,1 (8,7)	67,0	NB	NB	NB	55,0	41,5 (23,4)
Fluticason 100 mcg	204	61,8 (8,3)	74,0	NB	NB	NB	56,0	39,8 (21,3)
Fluticason 200 mcg	203	61,8 (9,0)	74,0	NB	NB	NB	55,0	43,5 (22,5)

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Placebo	205	61,9 (8,1)	74,0	NB	NB	NB	53,0	45,7 (25,8)
12/Wedzicha 2013 SPARK								
Indacaterol/Glycopyrronium	741	63,1 (8,1)	76,0	0,0	100,0	7,2 (5,8)	38,0	45,0 (23,0)
Glycopyrronium	741	63,1 (8,0)	73,0	0,0	100,0	7,1 (5,3)	38,0	44,0 (23,0)
Tiotropium	742	63,6 (7,8)	75,0	0,0	100,0	7,2 (5,5)	37,0	47,0 (28,0)
13/Doherty 2012								
Mometasone/Formoterol 400/10 mcg	225	59,2 (9,1)	75,0	NB	NB	NB	56,0	54,8 (186,4)
Mometasone/Formoterol 200/10 mcg	239	60,1 (9,0)	73,0	NB	NB	NB	50,0	40,3 (26,2)
Mometasone	253	60,5 (8,5)	78,0	NB	NB	NB	53,0	41,1 (23,5)
Formoterol	243	59,7 (8,7)	75,0	NB	NB	NB	51,0	45,9 (79,1)
Placebo	236	58,8 (9,5)	75,0	NB	NB	NB	51,0	43,5 (43,1)
14/Hanania 2012								
Fluticason/Salmeterol + Tiotropium	173	61,3 (NB)	50,0	63,0	37,0	6,9 (NB)	59,0	55,4 (NB)
Tiotropium + Placebo	169	61,0 (NB)	43,0	72,0	28,0	6,4 (NB)	57,0	54,7 (NB)
15/Jones 2012 ATTAIN								
Aclidinium 400 mcg	272	62,9 (8,4)	67,7	68,7	31,3	NB	55,0	41,7 (21,1)
Aclidinium 200 mcg	280	62,3 (7,8)	65,3	69,6	30,4	NB	50,5	40,0 (19,8)

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Placebo	276	62,0 (8,0)	69,2	65,9	34,1	NB	52,8	38,9 (18,3)
16/Kerwin 2012 GLOW 2								
Glycopyrronium	529	63,5 (9,1)	64,6	63,2	36,7	7,2 (6,6)	45,3	49,0 (25,4)
Tiotropium	268	63,9 (8,2)	62,9	64,4	35,2	7,5 (6,6)	44,2	50,2 (28,0)
Placebo	269	63,6 (9,1)	64,6	64,9	35,0	7,4 (6,6)	46,3	48,0 (24,0)
17/Sharafkhaneh 2012								
Budesonid/Formoterol 320/9 mcg	407	63,8 (9,4)	64,4	NB	NB	10,5 (7,2)	33,9	46,0 (NB)
Budesonid/Formoterol 160/9 mcg	408	62,8 (9,2)	64,7	NB	NB	10,2 (6,8)	35,1	44,0 (NB)
Formoterol 9 mcg	404	62,5 (9,4)	56,8	NB	NB	10,0 (7,2)	38,2	43,0 (NB)
18/Tashkin 2012								
Mometasone/Formoterol 200/10 mcg	207	60,9 (8,1)	78,0	NB	NB	NB	43,0	41,7 (43,4)
Mometasone/Formoterol 400/10 mcg	217	59,7 (9,1)	79,0	NB	NB	NB	46,0	39,7 (28,4)
Mometasone	210	59,8 (8,9)	78,0	NB	NB	NB	44,0	40,0 (29,3)
Formoterol	209	59,6 (8,5)	73,0	NB	NB	NB	44,0	40,3 (29,0)
Placebo	212	58,8 (8,7)	80,0	NB	NB	NB	46,0	40,3 (37,2)
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE								
Indacaterol/Glycopyrronium	259	63,2 (8,2)	70,2	80,2	19,8	6,4 (5,2)	47,7	40,7 (18,7)

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Salmeterol/Fluticason	264	63,4 (7,7)	71,6	80,3	19,7	7,5 (5,9)	48,1	39,6 (16,6)
20/Chapman 2011								
Indacaterol 150 mcg	144	62,5 (9,5)	60,0	NB	NB	6,8 (7,7)	51,0	49,2 (24,6)
Indacaterol 300 mcg	146	62,5 (9,0)	59,0	NB	NB	6,7 (6,2)	48,0	47,0 (24,6)
Placebo	125	62,8 (9,2)	65,0	NB	NB	6,6 (7,6)	51,0	51,0 (26,6)
21/D'Urzo 2011 GLOW 1								
Glycopyrronium	552	63,8 (9,5)	82,5	60,2	39,9	5,9 (5,8)	32,7	44,9 (28,1)
Placebo	270	64,0 (9,0)	80,5	62,2	37,8	6,5 (6,8)	34,1	44,6 (24,8)
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I								
Aclidinium	627	62,6 (8,2)	77,8	NB	NB	NB	45,1	40,4 (21,0)
Placebo	216	61,9 (8,3)	81,0	NB	NB	NB	45,4	38,4 (18,3)
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II								
Aclidinium	600	65,1 (8,6)	63,8	NB	NB	NB	37,0	57,8 (29,9)
Placebo	204	65,2 (8,6)	60,8	NB	NB	NB	38,7	58,2 (28,4)
24/Bateman 2010a								
Tiotropium 5 mcg	670	64,7 (8,6)	73,3	NB	NB	8,3 (6,4)	37,9	NB
Tiotropium 10 mcg	667	65,1 (8,5)	74,7	NB	NB	9,0 (7,4)	34,8	NB
Placebo	653	65,2 (8,7)	74,6	NB	NB	9,5 (7,5)	36,1	NB
25/Bateman 2010b								

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Tiotropium	1952	64,8 (9,1)	78,1	NB	NB	8,3 (7,0)	35,7	46,0 (26,1)
Placebo	1965	64,8 (9,0)	77,0	NB	NB	8,1 (6,5)	35,9	45,0 (26,5)
26/Calverley 2010								
Beclomethasone/Formoterol	237	63,0 (9,0)	79,3	0,0	100,0	9,4 (7,0)	38,8	37,3 (14,1)
Budesonid/Formoterol	242	64,1 (9,1)	81,5	0,0	100,0	9,9 (7,8)	36,1	37,8 (14,6)
Formoterol	239	63,7 (8,8)	81,1	0,0	100,0	9,8 (6,7)	37,3	39,7 (19,1)
27/Dahl 2010 INVOLVE								
Indacaterol 300 mcg	437	64,0 (NB)	80,3	51,7	45,6	NB	NB	40,0 (NB)
Indacaterol 600 mcg	428	63,0 (NB)	76,9	49,9	47,7	NB	NB	40,0 (NB)
Formoterol	435	64,0 (NB)	80,2	52,1	44,2	NB	NB	40,0 (NB)
Placebo	432	63,0 (NB)	81,5	50,0	45,2	NB	NB	43,0 (NB)
28/Donohue 2010 INHANCE								
Indacaterol 150 mcg	420	63,4 (9,4)	62,3	NB	NB	NB	NB	48,3 (23,4)
Indacaterol 300 mcg	418	63,3 (9,3)	63,2	NB	NB	NB	NB	50,8 (27,7)
Tiotropium	420	64,0 (8,8)	64,8	NB	NB	NB	NB	50,0 (25,1)
Placebo	425	63,6 (8,9)	61,0	NB	NB	NB	NB	49,7 (23,9)
29/Hanania 2010								
Formoterol	147	63,9 (7,8)	56,5	NB	NB	NB	51,0	NB
Arformoterol 15 mcg	149	65,4 (9,0)	65,1	NB	NB	NB	40,0	NB

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Arformoterol 25 mcg	147	63,8 (8,6)	61,9	NB	NB	NB	44,0	NB
30/Anzueto 2009								
Salmeterol/Fluticason	394	65,4 (9,1)	51,0	NB	NB	NB	42,0	57,8 (32,7)
Salmeterol	403	65,3 (8,8)	57,0	NB	NB	NB	43,0	56,5 (27,8)
31/Rennard 2009								
Budesonid/Formoterol 320/9 mcg	494	63,2 (8,9)	62,3	17,0	83,0	10,4 (6,7)	39,1	NB
Budesonid/Formoterol 160/9 mcg	494	63,6 (9,2)	62,8	17,2	82,6	11,1 (7,7)	41,9	NB
Formoterol	495	62,9 (9,1)	65,3	18,0	81,6	11,3 (7,3)	45,0	NB
Placebo	481	62,9 (9,2)	65,3	18,9	80,7	10,6 (7,0)	43,9	NB
32/Donohue 2008								
Arformoterol	528	63,6 (8,9)	57,6	NB	NB	NB	44,5	NB
Salmeterol	265	64,7 (8,8)	61,5	NB	NB	NB	43,0	NB
33/Ferguson 2008								
Salmeterol/Fluticason	394	64,9 (9,0)	58,0	0,0	100,0	NB	40,0	58,5 (30,6)
Salmeterol	388	65,0 (9,1)	52,0	0,0	100,0	NB	38,0	54,4 (25,7)
34/Tashkin 2008								
Budesonid/Formoterol 320/9 mcg	277	63,1 (9,0)	67,9	18,8	80,8	10,7 (7,5)	44,4	NB
Budesonid/Formoterol 160/9 mcg	281	63,6 (9,0)	64,4	18,9	80,5	10,2 (7,2)	44,8	NB
Budesonid + Formoterol	287	63,7 (9,0)	74,2	18,5	81,5	10,6 (7,1)	41,5	NB

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Budesonid	275	63,4 (8,8)	67,6	18,5	80,7	11,1 (7,4)	42,9	NB
Formoterol	284	63,5 (9,5)	65,5	20,8	78,8	9,8 (6,7)	41,9	NB
Placebo	300	63,2 (9,6)	69,0	20,3	78,6	10,6 (7,2)	39,7	NB
35/Tashkin 2008 UPLIFT								
Tiotropium	2987	64,5 (8,4)	75,4	46,0	52,0	9,9 (7,6)	29,3	49,0 (28,0)
Placebo	3006	64,5 (8,5)	73,9	45,0	53,0	9,7 (7,4)	29,9	48,4 (27,9)
36/Tonnel 2008 TIPHON								
Tiotropium	266	64,9 (9,7)	86,8	42,9	57,1	7,9 (7,6)	23,7	44,4 (21,3)
Placebo	288	63,5 (10,1)	85,4	38,3	61,7	8,0 (7,9)	30,2	43,0 (22,5)
37/Aaron 2007								
Tiotropium + Placebo	156	68,1 (8,9)	53,8	NB	NB	NB	26,9	51,8 (28,0)
Tiotropium + Salmeterol	148	67,6 (8,2)	57,4	NB	NB	NB	24,3	48,7 (27,1)
Tiotropium + Salmeterol/Fluticason	145	67,5 (8,9)	57,9	NB	NB	NB	32,4	50,3 (23,1)
38/Chan 2007 SAFE								
Tiotropium	608	66,8 (8,7)	59,0	NB	NB	9,9 (8,1)	32,0	50,2 (22,6)
Placebo	305	66,9 (9,1)	61,0	NB	NB	9,9 (7,9)	30,0	51,0 (26,3)
39/Stockley 2006								
Salmeterol	316	62,4 (9,2)	77,0	NB	NB	11,2 (8,4)	47,0	39,3 (NB)
Placebo	318	62,3 (9,1)	76,0	NB	NB	11,1 (8,1)	46,0	40,0 (NB)

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
40/SCO100470								
Salmeterol	532	63,7 (9,0)	77,3	NB	NB	NB	44,0	NB
Salmeterol/Fluticason	518	63,5 (9,4)	78,4	NB	NB	NB	42,0	NB
41/SLMF 4010								
Salmeterol	17	62,9 (10,0)	94,1	NB	NB	NB	41,2	NB
Placebo	17	64,6 (12,1)	82,4	NB	NB	NB	41,2	NB
42/Wouters 2005 COSMIC								
Salmeterol	184	64,0 (7,7)	75,0	NB	NB	NB	35,0	37,8 (18,1)
Salmeterol/Fluticason	189	63,0 (7,9)	73,0	NB	NB	NB	39,0	34,8 (17,4)
43/Brusasco 2003								
Tiotropium	402	63,8 (8,0)	77,4	NB	NB	9,0 (7,3)	NB	44,1 (22,9)
Salmeterol	405	64,1 (8,5)	75,1	NB	NB	9,9 (8,0)	NB	44,8 (24,1)
Placebo	400	64,6 (8,6)	76,3	NB	NB	9,8 (7,4)	NB	42,4 (22,7)
44/Calverley 2003 TRISTAN								
Salmeterol	372	63,2 (8,6)	70,0	NB	NB	NB	51,0	43,7 (21,9)
Fluticason	374	63,5 (8,5)	70,0	NB	NB	NB	53,0	41,5 (20,7)
Salmeterol/Fluticason	358	62,7 (8,7)	75,0	NB	NB	NB	52,0	42,0 (22,4)
Placebo	361	63,4 (8,6)	75,0	NB	NB	NB	47,0	43,4 (22,4)
45/Dal Negro 2003								

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Salmeterol/Fluticason	6	NB	83,3	NB	NB	NB	0,0	40,1 (6,3)
Salmeterol	6	NB	100,0	NB	NB	NB	0,0	43,1 (5,3)
Placebo	6	NB	83,3	NB	NB	NB	0,0	42,7 (6,1)
46/Hanania 2003								
Salmeterol	177	64,0 (NB)	58,0	NB	NB	NB	51,0	NB
Fluticason	183	63,0 (NB)	66,0	NB	NB	NB	48,0	NB
Salmeterol/Fluticason	178	63,0 (NB)	61,0	NB	NB	NB	43,0	NB
Placebo	185	65,0 (NB)	68,0	NB	NB	NB	47,0	NB
47/Casaburi 2002								
Tiotropium	550	65,0 (9,0)	66,6	NB	NB	8,6 (7,4)	NB	63,0 (31,0)
Placebo	371	65,0 (9,0)	62,8	NB	NB	8,1 (6,8)	NB	59,0 (30,0)
48/Chapman 2002								
Salmeterol	201	65,0 (9,0)	64,0	NB	NB	NB	44,0	NB
Placebo	207	64,0 (10,0)	64,0	NB	NB	NB	43,0	NB
49/Donohue 2002								
Tiotropium	209	64,5 (7,9)	74,0	NB	NB	9,2 (7,8)	NB	47,0 (25,0)
Salmeterol	213	64,6 (8,1)	75,0	NB	NB	10,4 (8,2)	NB	48,0 (26,0)
Placebo	201	65,6 (7,8)	75,0	NB	NB	9,7 (7,9)	NB	46,0 (24,0)
50/Mahler 2002								

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

Studie Arm	N	Alter	Geschlecht	COPD-Schweregrad		Dauer der COPD	Raucheranamnese	
		Mittelwert in Jahren (SD)	Männlich (%)	Mäßig schwer* (%)	Schwer oder sehr schwer** (%)	Mittelwert in Jahren (SD)	Aktive Raucher (%)	Mittlere Packungsjahre (SD)
Fluticason	168	64,4 (NB)	61,0	NB	NB	NB	46,0	NB
Salmeterol	160	63,5 (NB)	64,0	NB	NB	NB	46,0	NB
Salmeterol/Fluticason	165	61,9 (NB)	62,0	NB	NB	NB	46,0	NB
Placebo	181	64,0 (NB)	75,0	NB	NB	NB	54,0	NB
51/Rossi 2002								
Formoterol 12 mcg	211	63,0 (NB)	87,0	NB	NB	9,6 (NB)	NB	NB
Formoterol 24 mcg	214	62,0 (NB)	83,0	NB	NB	7,9 (NB)	NB	NB
Placebo	220	63,0 (NB)	80,0	NB	NB	7,7 (NB)	NB	NB
Theophyllin	209	64,0 (NB)	82,0	NB	NB	8,5 (NB)	NB	NB
52/Vincken 2002								
Tiotropium	356	63,6 (8,2)	84,0	NB	NB	11,4 (9,9)	NB	34,3 (18,6)
Ipratropium	179	64,5 (8,1)	86,0	NB	NB	11,2 (9,6)	NB	33,2 (16,7)
* GOLD II Klassifikation								
** GOLD III oder IV Klassifikation								
NB = Nicht berichtet								
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.2.1								

Tabelle 4-174: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ (sortiert nach Publikationsdatum) – Fortsetzung

Studie Arm	FEV ₁ (Talspiegel) (mL)	BDI	SGRQ
	Baseline Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Baseline Mittelwert (SD)
1/Celli 2014			
Umeclidinium	NB	NB	NB
Vilanterol	NB	NB	NB
Umeclidinium/Vilanterol	NB	NB	NB
Placebo	NB	NB	NB
2/Abrahams 2013			
BEA2180 50 mcg	1180,0 (460,0)	6,4 (2,1)	42,0 (17,5)
BEA2180 100 mcg	1180,0 (480,0)	6,5 (2,2)	43,0 (17,7)
BEA2180 200 mcg	1190,0 (490,0)	6,4 (2,1)	44,0 (18,8)
Tiotropium	1200,0 (470,0)	6,5 (2,0)	43,1 (18,0)
Placebo	1180,0 (460,0)	6,6 (2,0)	43,2 (18,1)
3/Bateman 2013 SHINE			
Indacaterol/Glycopyrronium	1300,0 (500,0)	6,5 (0,1)	46,8 (NB)
Indacaterol	1300,0 (500,0)	6,3 (0,1)	46,8 (NB)
Glycopyrronium	1300,0 (500,0)	6,2 (0,1)	47,8 (NB)
Tiotropium	1300,0 (500,0)	6,4 (0,1)	46,5 (NB)
Placebo	1300,0 (500,0)	6,5 (0,2)	46,1 (NB)
4/Decramer 2013 INVIGORATE			
Indacaterol	NB	5,9 (2,1)	47,9 (17,4)
Tiotropium	NB	6,0 (2,1)	48,7 (17,8)
5/Donohue 2013			
Umeclidinium	NB	NB	NB
Vilanterol	NB	NB	NB
Umeclidinium/Vilanterol	NB	NB	NB
Placebo	NB	NB	NB
6/Dransfield 2013 Study 1			
Vilanterol	1204,0 (506,7)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg	1234,0 (507,3)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	1217,0 (476,0)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg	1225,0 (515,5)	NB	NB
7/Dransfield 2013 Study 2			
Vilanterol	1241,0 (494,0)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg	1223,0 (512,4)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	1261,0 (516,3)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg	1219,0 (474,5)	NB	NB
8/D'Urzo 2013			
Aclidinium	1300,0 (510,0)	NB	43,8 (17,6)
Aclidinium 400 mcg	1310,0 (470,0)	NB	47,0 (16,3)
Placebo dann Aclidinium 200 mcg	1510,0 (530,0)	NB	38,4 (14,9)
Placebo dann Aclidinium 400 mcg	1330,0 (580,0)	NB	44,6 (17,7)
9/Gelb 2013			
Aclidinium	NB	NB	48,5 (17,8)
Aclidinium 400 mcg	NB	NB	49,8 (18,9)

Studie Arm	FEV ₁ (Talspiegel) (mL)	BDI	SGRQ
	Baseline Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Baseline Mittelwert (SD)
10/Kerwin 2013			
Vilanterol	1285,0 (471,6)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 50/25 mcg	1234,0 (473,1)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	1246,0 (495,2)	NB	NB
Fluticason	1166,0 (428,6)	NB	NB
Placebo	1261,0 (446,7)	NB	NB
11/Martinez 2013			
Vilanterol	1371,0 (475,5)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 100/25 mcg	1357,0 (518,8)	NB	NB
Fluticason/Vilanterol 200/25 mcg	1330,0 (502,5)	NB	NB
Fluticason 100 mcg	1412,0 (483,9)	NB	NB
Fluticason 200 mcg	1304,0 (487,0)	NB	NB
Placebo	1349,0 (451,2)	NB	NB
12/Wedzicha 2013 SPARK			
Indacaterol/Glycopyrronium	910,0 (300,0)	NB	53,0 (18,0)
Glycopyrronium	900,0 (300,0)	NB	52,0 (18,0)
Tiotropium	890,0 (300,0)	NB	52,0 (17,0)
13/Doherty 2012			
Mometasone/Formoterol 400/10 mcg	1188,0 (408,0)	NB	48,2 (17,5)
Mometasone/Formoterol 200/10 mcg	1194,0 (408,0)	NB	47,3 (17,5)
Mometasone	1255,0 (408,0)	NB	48,3 (17,5)
Formoterol	1175,0 (408,0)	NB	46,3 (17,5)
Placebo	1205,0 (408,0)	NB	46,6 (17,5)
14/Hanania 2012			
Fluticason/Salmeterol + Tiotropium	NB	NB	NB
Tiotropium + Placebo	NB	NB	NB
15/Jones 2012 ATTAIN			
Aclidinium 400 mcg	NB	6,7 (2,1)	47,6 (17,7)
Aclidinium 200 mcg	NB	7,0 (2,2)	46,3 (16,8)
Placebo	NB	6,7 (2,0)	45,1 (15,8)
16/Kerwin 2012 GLOW 2			
Glycopyrronium	1300,0 (500,0)	NB	NB
Tiotropium	1300,0 (500,0)	NB	NB
Placebo	1400,0 (500,0)	NB	NB
17/Sharafkhaneh 2012			
Budesonid/Formoterol 320/9 mcg	1000,0 (430,0)	NB	55,9 (17,6)
Budesonid/Formoterol 160/9 mcg	1010,0 (370,0)	NB	57,8 (16,7)
Formoterol 9 mcg	970,0 (400,0)	NB	58,6 (16,9)
18/Tashkin 2012			
Mometasone/Formoterol 200/10 mcg	1223,0 (424,0)	NB	45,9 (18,5)
Mometasone/Formoterol 400/10 mcg	1191,0 (424,0)	NB	45,1 (18,5)
Mometasone	1258,0 (424,0)	NB	47,0 (18,5)

Studie Arm	FEV ₁ (Talspiegel) (mL)	BDI	SGRQ
	Baseline Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Baseline Mittelwert (SD)
Formoterol	1252,0 (424,0)	NB	44,9 (18,5)
Placebo	1230,0 (424,0)	NB	44,6 (18,5)
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE			
Indacaterol/Glycopyrronium	1500,0 (500,0)	NB	NB
Salmeterol/Fluticason	1400,0 (400,0)	NB	NB
20/Chapman 2011			
Indacaterol 150 mcg	NB	NB	46,0 (18,5)
Indacaterol 300 mcg	NB	NB	45,3 (17,8)
Placebo	NB	NB	45,0 (17,0)
21/D'Urzo 2011 GLOW 1			
Glycopyrronium	1340,0 (450,0)	NB	46,1 (NB)
Placebo	1280,0 (430,0)	NB	46,3 (NB)
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD			
Aclidinium	1413,0 (514,0)	6,3 (2,2)	47,3 (17,6)
Placebo	1385,0 (509,0)	6,4 (2,2)	47,3 (18,0)
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II			
Aclidinium	1214,0 (489,0)	6,5 (2,3)	45,2 (16,8)
Placebo	1154,0 (479,0)	6,2 (2,3)	47,1 (16,3)
24/Bateman 2010a			
Tiotropium 5 mcg	NB	NB	NB
Tiotropium 10 mcg	NB	NB	NB
Placebo	NB	NB	NB
25/Bateman 2010b			
Tiotropium	1109,0 (394,0)	NB	NB
Placebo	1101,0 (397,0)	NB	NB
26/Calverley 2010			
Beclomethasone/Formoterol	1140,0 (300,0)	NB	50,9 (15,4)
Budesonid/Formoterol	1160,0 (300,0)	NB	49,7 (15,8)
Formoterol	1140,0 (300,0)	NB	50,5 (16,2)
27/Dahl 2010 INVOLVE			
Indacaterol 300 mcg	1290,0 (NB)	6,0 (NB)	43,0 (NB)
Indacaterol 600 mcg	1280,0 (NB)	6,0 (NB)	44,0 (NB)
Formoterol	1300,0 (NB)	6,0 (NB)	44,0 (NB)
Placebo	1280,0 (NB)	6,0 (NB)	43,0 (NB)
28/Donohue 2010 INHANCE			
Indacaterol 150 mcg	1300,0 (489,0)	NB	NB
Indacaterol 300 mcg	1370,0 (527,0)	NB	NB
Tiotropium	1230,0 (476,0)	NB	NB
Placebo	1320,0 (484,0)	NB	NB
29/Hanania 2010			
Formoterol	1210,0 (420,0)	5,3 (1,7)	48,9 (14,9)
Arformoterol 15 mcg	1222,0 (465,0)	5,3 (2,2)	49,4 (17,4)
Arformoterol 25 mcg	1204,0 (422,0)	5,1 (2,4)	52,4 (17,7)
30/Anzueto 2009			
Salmeterol/Fluticason	970,0 (390,0)	NB	NB

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

Studie Arm	FEV ₁ (Talspiegel) (mL)	BDI	SGRQ
	Baseline Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Baseline Mittelwert (SD)
Salmeterol	980,0 (370,0)	NB	NB
31/Rennard 2009			
Budesonid/Formoterol 320/9 mcg	1000,0 (400,0)	NB	54,6 (17,4)
Budesonid/Formoterol 160/9 mcg	1000,0 (400,0)	NB	55,7 (16,7)
Formoterol	1000,0 (400,0)	NB	55,1 (16,4)
Placebo	1100,0 (400,0)	NB	54,7 (16,1)
32/Donohue 2008			
Arformoterol	1150,0 (430,0)	NB	NB
Salmeterol	1110,0 (430,0)	NB	NB
33/Ferguson 2008			
Salmeterol/Fluticason	950,0 (360,0)	NB	NB
Salmeterol	930,0 (350,0)	NB	NB
34/Tashkin 2008			
Budesonid/Formoterol 320/9 mcg	1040,0 (415,0)	NB	56,5 (15,8)
Budesonid/Formoterol 160/9 mcg	1040,0 (396,0)	NB	55,5 (16,3)
Budesonid + Formoterol	1050,0 (362,0)	NB	56,7 (16,4)
Budesonid	1040,0 (404,0)	NB	56,1 (16,9)
Formoterol	1020,0 (399,0)	NB	53,8 (16,0)
Placebo	1080,0 (379,0)	NB	55,6 (17,0)
35/Tashkin 2008 UPLIFT			
Tiotropium	1100,0 (400,0)	NB	45,7 (17,0)
Placebo	1090,0 (400,0)	NB	46,0 (17,2)
36/Tonnel 2008 TIPHON			
Tiotropium	1380,0 (440,0)	NB	45,8 (17,7)
Placebo	1350,0 (460,0)	NB	48,9 (18,4)
37/Aaron 2007			
Tiotropium + Placebo	1000,0 (NB)	NB	50,6 (NB)
Tiotropium + Salmeterol	1000,0 (NB)	NB	47,5 (NB)
Tiotropium + Salmeterol/Fluticason	1050,0 (NB)	NB	49,0 (NB)
38/Chan 2007 SAFE			
Tiotropium	970,0 (390,0)	NB	46,4 (NB)
Placebo	960,0 (380,0)	NB	46,4 (NB)
39/Stockley 2006			
Salmeterol	1333,0 (475,0)	NB	48,3 (NB)
Placebo	1315,0 (492,0)	NB	49,8 (NB)
40/SCO100470			
Salmeterol	1681,0 (465,0)	5,6 (1,3)	48,2 (16,6)
Salmeterol/Fluticason	1654,0 (459,0)	5,6 (1,3)	48,0 (17,1)
41/SLMF 4010			
Salmeterol	NB	NB	NB
Placebo	NB	NB	NB
42/Wouters 2005 COSMIC			
Salmeterol	1410,0 (460,0)	NB	39,6 (15,8)
Salmeterol/Fluticason	1410,0 (510,0)	NB	38,6 (13,0)
43/Brusasco 2003			

Studie Arm	FEV ₁ (Talspiegel) (mL)		BDI	SGRQ	
	Baseline	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Baseline	Mittelwert (SD)
Tiotropium		1120,0 (390,0)	NB		NB
Salmeterol		1070,0 (380,0)	NB		NB
Placebo		1090,0 (400,0)	NB		NB
44/Calverley 2003 TRISTAN					
Salmeterol		1245,0 (452,0)	NB		48,7 (17,1)
Fluticason		1260,0 (449,0)	NB		49,8 (15,8)
Salmeterol/Fluticason		1308,0 (532,0)	NB		47,1 (15,7)
Placebo		1266,0 (467,0)	NB		47,1 (16,5)
45/Dal Negro 2003					
Salmeterol/Fluticason		1480,0 (580,0)	NB		NB
Salmeterol		1410,0 (620,0)	NB		NB
Placebo		1470,0 (570,0)	NB		NB
46/Hanania 2003					
Salmeterol		1205,0 (NB)	6,1 (NB)		NB
Fluticason		1236,0 (NB)	6,2 (NB)		NB
Salmeterol/Fluticason		1207,0 (NB)	6,1 (NB)		NB
Placebo		1232,0 (NB)	5,7 (NB)		NB
47/Casaburi 2002					
Tiotropium		1040,0 (410,0)	6,0 (NB)		NB
Placebo		1000,0 (440,0)	6,2 (NB)		NB
48/Chapman 2002					
Salmeterol		1190,0 (NB)	NB		53,0 (NB)
Placebo		1280,0 (NB)	NB		52,0 (NB)
49/Donohue 2002					
Tiotropium		1110,0 (390,0)	6,7 (NB)		45,4 (NB)
Salmeterol		1070,0 (370,0)	6,6 (NB)		45,4 (NB)
Placebo		1060,0 (360,0)	6,2 (NB)		45,4 (NB)
50/Mahler 2002					
Fluticason		1174,0 (NB)	6,0 (NB)		NB
Salmeterol		1192,0 (NB)	5,9 (NB)		NB
Salmeterol/Fluticason		1254,0 (NB)	6,2 (NB)		NB
Placebo		1282,0 (NB)	5,8 (NB)		NB
51/Rossi 2002					
Formoterol 12 mcg		1360,0 (NB)	NB		46,2 (17,4)
Formoterol 24 mcg		1390,0 (NB)	NB		48,4 (16,8)
Placebo		1400,0 (NB)	NB		47,2 (16,8)
Theophyllin		1330,0 (NB)	NB		47,7 (16,9)
52/Vincken 2002					
Tiotropium		1170,0 (NB)	7,1 (NB)		45,4 (NB)
Ipratropium		1170,0 (NB)	7,4 (NB)		43,2 (NB)
NB = Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.2.1					

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

Tabelle 4-175: Matrix der Verfügbarkeit der relevanten Outcomes (für mindestens eine Behandlungsgruppe und einen Zeitpunkt entweder nach 6 und/oder 12 Monaten) in den ausgewählten RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studien Id /Name	Lungenvolumen Parameter		PROs		Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
	FEV ₁ (Talspiegel)	Gew. Mittl. FEV ₁	SGRQ	TDI	Alle Schweregrade	Moderat & schwer	Schwer	Alle Schweregrade	Moderat & schwer
1/Celli 2014	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
2/Abrahams 2013	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
3/Bateman 2013 SHINE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
4/Decramer 2013 INVIGORATE	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
5/Donohue 2013	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
6/Dransfield 2013 (Study 1)	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
7/Dransfield 2013 (Study 2)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
8/D'Urzo 2013	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
9/Gelb 2013	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
10/Kerwin 2013	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
11/Martinez 2013	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
12/Wedzicha 2013 SPARK	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
13/Doherty 2012	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
14/Hanania 2012	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
15/Jones 2012 ATTAIN	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
16/Kerwin 2012 GLOW 2	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
17/Sharafkhaneh 2012	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
18/Tashkin 2012	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
20/Chapman 2011	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja

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

Studien Id /Name	Lungenvolumen Parameter		PROs		Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
	FEV ₁ (Talspiegel)	Gew. Mittl. FEV ₁	SGRQ	TDI	Alle Schweregrade	Moderat & schwer	Schwer	Alle Schweregrade	Moderat & schwer
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
24/Bateman 2010a	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
25/Bateman 2010b	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
26/Calverley 2010	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
27/Dahl 2010 INVOLVE	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
28/Donohue 2010 INHANCE	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
29/Hanania 2010	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
30/Anzueto 2009	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
31/Rennard 2009	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
32/Donohue 2008	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
33/Ferguson 2008	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
34/Tashkin 2008	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
35/Tashkin 2008 UPLIFT	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
36/Tonnel 2008 TIPHON	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
37/Aaron 2007	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
38/Chan 2007 SAFE	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
39/Stockley 2006	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
40/SCO100470	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
41/SLMF 4010	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
42/Wouters 2005 COSMIC	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
43/Brusasco 2003	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
44/Calverley 2003 TRISTAN	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja

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

Studien Id /Name	Lungenvolumen Parameter		PROs		Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
	FEV ₁ (Talspiegel)	Gew. Mittl. FEV ₁	SGRQ	TDI	Alle Schweregrade	Moderat & schwer	Schwer	Alle Schweregrade	Moderat & schwer
45/Dal Negro 2003	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
46/Hanania 2003	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
47/Casaburi 2002	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
48/Chapman 2002	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
49/Donohue 2002	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
50/Mahler 2002	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
51/Rossi 2002	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
52/Vincken 2002	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 0.7									

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

Tabelle 4-176: Beschreibung der relevanten Outcomes – pro Behandlungsgruppe, nach 6 Monaten

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0-12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
1/Celli 2014	LAMA	129,00	NB	NB	1,20
	LABA	93,00	NB	NB	1,30
	LABA + LAMA	207,00	NB	NB	1,80
	Placebo	-31,00	NB	NB	0,80
2/Abrahams 2013	LAMA	43,10	NB	-1,90	1,45
	LAMA	64,40	NB	-2,90	1,43
	LAMA	87,10	NB	-3,20	1,50
	LAMA	94,50	NB	-3,60	1,46
	Placebo	-31,40	NB	-0,20	0,94
3/Bateman 2013 SHINE	LABA + LAMA	150,00	270,00	-10,03	2,72
	LABA	80,00	200,00	-8,59	2,47
	LAMA	60,00	190,00	-8,91	2,52
	LAMA	70,00	50,00	-7,69	2,21
	Placebo	-50,00	-100,00	-6,39	1,63
4/Decramer 2013	LABA	NB	NB	-4,50	1,65
	LAMA	NB	NB	-5,20	1,46
5/Donohue 2013	LAMA	119,00	NB	-7,25	2,20
	LABA	76,00	NB	-7,75	2,10
	LABA + LAMA	171,00	NB	-8,07	2,40
	Placebo	4,00	NB	-2,56	1,20
8/D'Urzo 2013	LAMA	81,00	NB	-6,13	NB
	LAMA	77,00	NB	-7,99	NB
	LAMA	62,00	NB	-6,43	NB
	LAMA	101,00	NB	-6,66	NB
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
1/Celli 2014	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA + LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
2/Abrahams 2013	LAMA	31,07	NB	NB	NB	NB
	LAMA	34,54	NB	NB	NB	NB
	LAMA	29,55	NB	NB	NB	NB
	LAMA	34,54	NB	NB	NB	NB
	Placebo	43,02	NB	NB	NB	NB
3/Bateman 2013 SHINE	LABA + LAMA	57,96	35,90	4,21	NB	0,46
	LABA	64,38	43,32	5,01	NB	0,59
	LAMA	63,57	37,70	3,81	NB	0,52
	LAMA	57,76	35,50	2,01	NB	0,45
	Placebo	78,62	51,94	6,02	NB	0,75
4/Decramer 2013	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
5/Donohue 2013	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA + LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	28,24	NB	NB	NB
8/D'Urzo 2013	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Other	NB	NB	NB	NB	NB
	Other	NB	NB	NB	NB	NB

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1

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

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0-12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
9/Gelb 2013	LAMA	62,00	NB	-6,43	NB
	LAMA	101,00	NB	-6,66	NB
10/Kerwin 2013	LABA	103,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	166,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	151,00	NB	NB	NB
	ICS	70,00	NB	NB	NB
	Placebo	37,00	NB	NB	NB
11/Martinez 2013	LABA	103,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	148,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	135,00	NB	NB	NB
	ICS	48,00	NB	NB	NB
	ICS	12,00	NB	NB	NB
	Placebo	4,00	NB	NB	NB
12/Wedzicha 2013 SPARK	LABA + LAMA	160,00	NB	-8,94	NB
	LAMA	90,00	NB	-6,07	NB
	LAMA	110,00	NB	-6,23	NB
13/Doherty 2012	LABA + ICS	88,00	154,00	-6,04	NB
	LABA + ICS	60,00	110,00	-7,99	NB
	ICS	45,00	56,00	-5,87	NB
	LABA	5,00	70,00	-4,93	NB
	Placebo	-13,00	0,00	-2,88	NB
14/Hanania 2012	LABA + LAMA + ICS	101,00	NB	NB	NB
	LAMA	-16,00	NB	NB	NB
15/Jones 2012 ATTAIN	LAMA	55,00	NB	-7,39	1,94
	LAMA	26,00	NB	-6,59	1,54
	Placebo	-73,00	NB	-2,79	0,96

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
		9/Gelb 2013	LAMA	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
10/Kerwin 2013	LABA	NB	23,90	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	13,04	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	19,55	NB	NB	NB
	ICS	NB	28,24	NB	NB	NB
	Placebo	NB	21,73	NB	NB	NB
11/Martinez 2013	LABA	NB	19,55	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	13,04	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	15,21	NB	NB	NB
	ICS	NB	4,35	NB	NB	NB
	ICS	NB	10,86	NB	NB	NB
	Placebo	NB	21,73	NB	NB	NB
12/Wedzicha 2013 SPARK	LABA + LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
13/Doherty 2012	LABA + ICS	75,41	30,88	2,67	NB	NB
	LABA + ICS	64,78	25,67	2,52	NB	NB
	ICS	66,78	33,89	3,96	NB	NB
	LABA	80,62	36,90	1,65	NB	NB
	Placebo	91,65	49,34	3,40	NB	NB
14/Hanania 2012	LABA + LAMA + ICS	30,42	NB	NB	NB	NB
	LAMA	32,59	NB	NB	NB	NB
15/Jones 2012 ATTAIN	LAMA	30,63	NB	NB	0,40	0,34
	LAMA	34,54	NB	NB	0,43	0,35
	Placebo	44,54	NB	NB	0,60	0,47
NB=Nicht berichtet						
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1						

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

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0-12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
16/Kerwin 2012 GLOW 2	LAMA	158,00	NB	NB	2,13
	LAMA	108,00	NB	NB	2,26
	Placebo	-76,00	NB	NB	1,32
18/Tashkin 2012	LABA + ICS	NB	110,00	-5,69	NB
	LABA + ICS	NB	154,00	-7,43	NB
	ICS	NB	56,00	-6,99	NB
	LABA	NB	70,00	-6,18	NB
	Placebo	NB	0,00	-2,87	NB
19/Vogelmeier 2012	LABA + LAMA	101,00	NB	NB	2,36
	LABA + ICS	98,00	NB	NB	1,60
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	LAMA	47,00	NB	-6,61	1,84
	Placebo	-5,00	NB	-4,03	0,80
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD	LAMA	9,00	NB	NB	NB
	Placebo	-29,00	NB	NB	NB
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD	LAMA	6,00	NB	NB	NB
	Placebo	8,00	NB	NB	NB
25/Bateman 2010b	LAMA	121,00	NB	-4,80	NB
	Placebo	18,00	NB	-2,60	NB
28/Donohue 2010 INHANCE	LABA	130,00	NB	NB	2,37
	LABA	150,00	NB	NB	2,56
	LABA	130,00	NB	NB	2,24
29/Hanania 2010	LABA	87,00	NB	-6,76	1,44
	LABA	98,00	NB	-3,73	1,43
	LABA	137,00	NB	-3,68	1,49
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
		16/Kerwin 2012 GLOW 2	LAMA	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
18/Tashkin 2012	LABA + ICS	NB	NB	0,00	NB	NB
	LABA + ICS	NB	NB	0,92	NB	NB
	ICS	NB	NB	0,95	NB	NB
	LABA	NB	NB	3,84	NB	NB
	Placebo	NB	NB	2,84	NB	NB
19/Vogelmeier 2012	LABA + LAMA	NB	NB	0,80	NB	NB
	LABA + ICS	NB	NB	2,21	NB	NB
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	LAMA	NB	35,10	3,41	NB	0,43
	Placebo	NB	48,53	8,42	NB	0,59
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
25/Bateman 2010b	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
28/Donohue 2010 INHANCE	LABA	NB	34,70	NB	NB	0,50
	LABA	NB	36,70	NB	NB	0,53
	LABA	NB	38,10	NB	NB	0,53
	Placebo	NB	43,72	NB	NB	0,72
29/Hanania 2010	LABA	NB	44,92	NB	NB	NB
	LABA	NB	64,58	NB	NB	NB
	LABA	NB	61,37	NB	NB	NB

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1

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

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0- 12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
34/Tashkin 2008	LABA + ICS	70,00	NB	-4,32	NB
	LABA + ICS	50,00	NB	-3,89	NB
	LABA + ICS	60,00	NB	-4,46	NB
	ICS	-6,00	NB	-1,75	NB
	LABA	30,00	NB	-1,24	NB
	Placebo	10,00	NB	-1,02	NB
35/Tashkin 2008 UPLIFT	LAMA	125,00	NB	-6,30	NB
	Placebo	36,00	NB	-3,72	NB
37/Aaron 2007	LAMA	50,00	NB	-4,20	NB
	LABA + LAMA	60,00	NB	-5,40	NB
	LABA + LAMA +	120,00	NB	-7,20	NB
38/Chan 2007 SAFE	LAMA	100,00	NB	-5,60	NB
	Placebo	30,00	NB	-3,10	NB
39/Stockley 2006	LABA	97,00	NB	-4,70	NB
	Placebo	17,00	NB	-1,90	NB
40/SCO100470	LABA	21,00	NB	-9,00	2,20
	LABA + ICS	60,00	NB	-9,80	2,30
41/SLMF 4010	LABA	-94,00	NB	-7,10	NB
	Placebo	-30,00	NB	2,70	NB
43/Brusasco 2003	LAMA	40,00	NB	-4,20	NB
	LABA	50,00	NB	-2,80	NB
	Placebo	-40,00	NB	-1,50	NB
44/Calverley 2003 TRISTAN	LABA	52,00	NB	-3,83	NB
	ICS	18,00	NB	-2,66	NB
	LABA + ICS	124,00	NB	-3,42	NB
	Placebo	-37,00	NB	-2,41	NB
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
		34/Tashkin 2008	LABA + ICS	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	NB	NB	NB	0,85
	LABA + ICS	NB	NB	NB	NB	0,71
	ICS	NB	NB	NB	NB	0,88
	LABA	NB	NB	NB	NB	1,10
	Placebo	NB	NB	NB	NB	1,11
35/Tashkin 2008 UPLIFT	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
37/Aaron 2007	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA + LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA + LAMA +	NB	NB	NB	NB	NB
38/Chan 2007 SAFE	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
39/Stockley 2006	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
40/SCO100470	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	NB	NB	NB	NB
41/SLMF 4010	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
43/Brusasco 2003	LAMA	69,52	NB	6,52	1,07	NB
	LABA	76,04	NB	10,86	1,23	NB
	Placebo	84,73	NB	10,86	1,49	NB
44/Calverley 2003 TRISTAN	LABA	NB	NB	NB	NB	NB
	ICS	NB	NB	NB	NB	NB
	LABA + ICS	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1

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

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0- 12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
46/Hanania 2003	LABA	91,00	NB	NB	1,60
	ICS	109,00	NB	NB	1,70
	LABA + ICS	165,00	NB	NB	1,70
	Placebo	1,00	NB	NB	1,00
47/Casaburi 2002	LAMA	70,00	NB	-3,49	0,94
	Placebo	-42,00	NB	-0,46	0,10
48/Chapman 2002	LABA	80,00	NB	-2,40	NB
	Placebo	50,00	NB	-0,90	NB
49/Donohue 2002	LAMA	40,00	5,00	-5,14	0,38
	LABA	30,00	-25,00	-3,54	-0,40
	Placebo	-50,00	-61,00	-2,43	-0,64
50/Mahler 2002	ICS	109,00	NB	NB	1,30
	LABA	107,00	NB	NB	0,90
	LABA + ICS	156,00	NB	NB	2,10
	Placebo	-4,00	NB	NB	0,40
52/Vincken 2002	LAMA	132,00	NB	-5,60	0,77
	Other	-27,60	NB	-1,40	-0,17
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
46/Hanania 2003	LABA	80,39	67,35	NB	NB	NB
	ICS	93,42	82,56	NB	NB	NB
	LABA + ICS	86,90	73,87	NB	NB	NB
	Placebo	84,73	73,87	NB	NB	NB
47/Casaburi 2002	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB
48/Chapman 2002	LABA	56,49	NB	NB	NB	NB
	Placebo	71,70	NB	NB	NB	NB
49/Donohue 2002	LAMA	79,95	NB	NB	NB	NB
	LABA	83,65	NB	NB	NB	NB
	Placebo	99,51	NB	NB	NB	NB
50/Mahler 2002	ICS	99,94	86,90	NB	NB	NB
	LABA	84,73	82,56	NB	NB	NB
	LABA + ICS	89,08	80,39	NB	NB	NB
	Placebo	95,60	76,04	NB	NB	NB
52/Vincken 2002	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Other	NB	NB	NB	NB	NB
NB=Nicht berichtet						
Datenquelle:(²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.2.1						

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

Tabelle 4-177: Beschreibung der relevanten Outcomes – pro Behandlungsgruppe, nach 12 Monaten

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0-12h (mL) – Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
4/Decramer 2013	LABA	73,00	NB	-4,50	2,01
	LAMA	92,00	NB	-4,90	1,75
6/Dransfield 2013 (Study 1)	LABA	-40,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	0,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	18,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	24,00	NB	NB	NB
7/Dransfield 2013 (Study 2)	LABA	-20,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	20,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	10,00	NB	NB	NB
	LABA + ICS	10,00	NB	NB	NB
9/Gelb 2013	LAMA	34,00	NB	-5,30	NB
	LAMA	72,00	NB	-5,20	NB
12/Wedzicha 2013 SPARK	LABA + LAMA	140,00	NB	-9,62	NB
	LAMA	80,00	NB	-6,04	NB
	LAMA	100,00	NB	-5,79	NB
16/Kerwin 2012 GLOW 2	LAMA	112,00	NB	NB	NB
	LAMA	92,00	NB	NB	NB
	Placebo	-97,00	NB	NB	NB
17/Sharafkhaneh 2012	LABA + ICS	70,00	NB	-6,23	NB
	LABA + ICS	70,00	NB	-5,00	NB
	LABA	40,00	NB	-5,71	NB
20/Chapman 2011	LABA	120,00	NB	-7,57	NB
	LABA	130,00	NB	-5,39	NB
	Placebo	-40,00	NB	-5,23	NB
22/Jones 2011	LAMA	-13,00	NB	-4,63	1,83
	Placebo	-45,00	NB	-3,10	0,61
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.3.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
4/Decramer 2013	LABA	42,00	NB	NB	0,90	NB
	LAMA	37,00	NB	NB	0,73	NB
6/Dransfield 2013 (Study 1)	LABA	49,60	NB	12,80	NB	1,05
	LABA + ICS	46,60	NB	11,20	NB	0,92
	LABA + ICS	40,00	NB	13,10	NB	0,70
	LABA + ICS	44,30	NB	11,20	NB	0,90
7/Dransfield 2013 (Study 2)	LABA	NB	48,20	9,70	NB	1,14
	LABA + ICS	NB	48,10	10,30	NB	0,92
	LABA + ICS	NB	43,90	13,20	NB	0,90
	LABA + ICS	NB	39,10	10,10	NB	0,79
9/Gelb 2013	LAMA	19,30	NB	NB	NB	NB
	LAMA	19,90	NB	NB	NB	NB
12/Wedzicha 2013 SPARK	LABA + LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
16/Kerwin 2012 GLOW 2	LAMA	NB	32,80	NB	NB	0,54
	LAMA	NB	30,10	NB	NB	0,62
	Placebo	NB	40,20	NB	NB	0,80
17/Sharafkhaneh 2012	LABA + ICS	NB	41,80	NB	NB	0,75
	LABA + ICS	NB	42,90	NB	NB	0,84
	LABA	NB	45,20	NB	NB	1,14
20/Chapman 2011	LABA	NB	NB	NB	NB	0,39
	LABA	NB	NB	NB	NB	0,38
	Placebo	NB	NB	NB	NB	0,54
22/Jones 2011	LAMA	NB	26,60	NB	NB	NB
	Placebo	NB	25,70	NB	NB	0,46

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.3.3.1

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

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0-12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD	LAMA	-4,00	NB	-3,49	1,61
	Placebo	-4,00	NB	-1,28	1,09
24/Bateman 2010a	LAMA	85,50	NB	-5,10	1,89
	LAMA	108,00	NB	-5,50	1,91
	Placebo	-42,10	NB	-1,60	0,84
25/Bateman 2010b	LAMA	119,00	NB	-4,70	NB
	Placebo	18,00	NB	-1,80	NB
26/Calverley 2010	LABA + ICS	77,00	NB	-3,75	NB
	LABA + ICS	80,00	NB	-4,28	NB
	LABA	26,00	NB	-2,90	NB
27/Dahl 2010 INVOLVE	LABA	150,00	NB	-6,40	2,57
	LABA	150,00	NB	-7,30	2,55
	LABA	30,00	NB	-6,70	2,28
	Placebo	0,00	NB	-1,70	1,57
30/Anzueto 2009	LABA + ICS	-29,00	NB	2,49	NB
	LABA	-105,00	NB	3,28	NB
31/Rennard 2009	LABA + ICS	87,00	190,00	-3,90	NB
	LABA + ICS	77,00	160,00	-5,30	NB
	LABA	67,00	100,00	-2,90	NB
	Placebo	-22,00	0,00	-1,50	NB
32/Donohue 2008	LABA	67,85	NB	NB	NB
	LABA	68,82	NB	NB	NB
33/Ferguson 2008	LABA + ICS	-16,00	NB	1,86	NB
	LABA	-59,00	NB	3,49	NB
35/Tashkin 2008 UPLIFT	LAMA	113,00	NB	-5,97	NB
	Placebo	21,00	NB	-3,50	NB
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.3.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD	LAMA	NB	33,20	NB	NB	NB
	Placebo	NB	39,80	NB	NB	0,80
24/Bateman 2010a	LAMA	NB	40,29	6,28	NB	0,93
	LAMA	NB	39,97	6,28	NB	1,02
	Placebo	NB	47,76	7,26	NB	1,91
25/Bateman 2010b	LAMA	NB	38,35	9,02	NB	0,69
	Placebo	NB	46,82	10,97	NB	0,87
26/Calverley 2010	LABA + ICS	NB	29,98	6,08	NB	0,41
	LABA + ICS	NB	29,22	3,15	NB	0,42
	LABA	NB	30,74	3,69	NB	0,43
27/Dahl 2010 INVOLVE	LABA	NB	32,80	NB	NB	0,60
	LABA	NB	29,30	NB	NB	0,57
	LABA	NB	31,50	NB	NB	0,56
	Placebo	NB	36,30	NB	NB	0,74
30/Anzueto 2009	LABA + ICS	87,00	54,00	NB	4,67	1,10
	LABA	88,00	60,00	NB	5,61	1,59
31/Rennard 2009	LABA + ICS	NB	NB	NB	NB	0,57
	LABA + ICS	NB	NB	NB	NB	0,53
	LABA	NB	NB	NB	NB	0,75
	Placebo	NB	NB	NB	NB	0,89
32/Donohue 2008	LABA	NB	32,00	NB	NB	NB
	LABA	NB	27,50	NB	NB	NB
33/Ferguson 2008	LABA + ICS	88,00	54,00	NB	4,82	1,06
	LABA	87,00	60,00	NB	5,78	1,53
35/Tashkin 2008 UPLIFT	LAMA	NB	NB	NB	NB	NB
	Placebo	NB	NB	NB	NB	NB

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.3.3.1

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

Studie	Behandlungsgruppe	FEV ₁ (Talspiegel) CFB (mL) - Mittelwert	Gew. Mittl. FEV ₁ CFB / 0-12h (mL) - Mittelwert	SGRQ CFB Mittelwert	TDI Mittelwert
36/Tonnel 2008 TIPHON	LAMA	109,00	NB	-8,50	NB
	Placebo	10,00	NB	-4,32	NB
37/Aaron 2007	LAMA	27,00	NB	-4,50	1,78
	LABA + LAMA	70,00	NB	-6,30	1,40
	LABA + LAMA + ICS	86,00	NB	-8,60	1,84
38/Chan 2007 SAFE	LAMA	100,00	NB	-5,50	NB
	Placebo	10,00	NB	-2,70	NB
39/Stockley 2006	LABA	98,00	NB	-6,60	NB
	Placebo	0,00	NB	-2,30	NB
42/Wouters 2005 COSMIC	LABA	-102,00	NB	3,20	NB
	LABA + ICS	-44,00	NB	2,40	NB
44/Calverley 2003 TRISTAN	LABA	16,00	NB	-2,40	NB
	ICS	11,00	NB	-2,80	NB
	LABA + ICS	115,00	NB	-4,50	NB
	Placebo	-61,00	NB	-2,80	NB
45/Dal Negro 2003	LABA + ICS	97,68	NB	NB	NB
	LABA	4,23	NB	NB	NB
	Placebo	-38,22	NB	NB	NB
47/Casaburi 2002	LAMA	70,00	NB	-3,17	1,05
	Placebo	-42,00	NB	0,56	-0,10
51/Rossi 2002	LABA	50,00	NB	-5,30	NB
	LABA	0,00	NB	-6,10	NB
	Placebo	-80,00	NB	-1,90	NB
	Other	80,00	NB	-6,20	NB
52/Vincken 2002	LAMA	120,00	NB	-3,74	0,46
	Other	-30,00	NB	-0,44	-0,44
NB=Nicht berichtet					
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 1.3.3.1					

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

Studie	Behandlungsgruppe	Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr			Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr	
		Alle Schweregrade (%)	Moderat & schwer (%)	Schwer (%)	Alle Schweregrade Mittelwert	Moderat & schwer Mittelwert
36/Tonnel 2008 TIPHON	LAMA	50,67	NB	NB	1,05	NB
	Placebo	60,13	NB	NB	1,83	NB
37/Aaron 2007	LAMA	NB	62,80	NB	1,61	NB
	LABA + LAMA	NB	64,80	NB	1,75	NB
	LABA + LAMA + ICS	NB	60,00	NB	1,37	NB
38/Chan 2007 SAFE	LAMA	NB	47,91	9,13	NB	0,88
	Placebo	NB	44,54	8,91	NB	0,92
39/Stockley 2006	LABA	NB	46,00	NB	NB	0,93
	Placebo	NB	51,00	NB	NB	1,18
42/Wouters 2005 COSMIC	LABA	59,24	NB	NB	NB	1,60
	LABA + ICS	60,85	NB	NB	NB	1,30
44/Calverley 2003	LABA	NB	2,00	NB	NB	1,04
	ICS	NB	3,00	NB	NB	1,05
	LABA + ICS	NB	3,00	NB	NB	0,97
	Placebo	NB	5,00	NB	NB	1,30
45/Dal Negro 2003	LABA + ICS	NB	NB	NB	1,20	NB
	LABA	NB	NB	NB	2,30	NB
	Placebo	NB	NB	NB	4,20	NB
47/Casaburi 2002	LAMA	36,00	NB	5,50	0,76	NB
	Placebo	42,00	NB	9,40	0,95	NB
51/Rossi 2002	LABA	16,00	NB	NB	NB	NB
	LABA	12,00	NB	NB	NB	NB
	Placebo	15,00	NB	NB	NB	NB
	Other	11,00	NB	NB	NB	NB
52/Vincken 2002	LAMA	35,00	NB	7,30	0,73	NB
	Other	46,00	NB	11,70	0,96	NB

NB=Nicht berichtet
Datenquelle: ⁽²³¹⁾Mapi 2014), Tabelle 1.3.3.1

4.5.4.4.2 Verzerrungspotential - auf StudienebeneTabelle 4-178: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
1/Celli 2014	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
2/Abrahams 2013	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
3/Bateman 2013 SHINE	ja	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
4/Decramer 2013 INVIGORATE	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
5/Donohue 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
6/Dransfield 2013 Study 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
7/Dransfield 2013 Study 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
8/D'Urzo 2013	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	hoch
9/Gelb 2013	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
10/Kerwin 2013	ja	ja	ja	ja	nein	ja	niedrig
11/Martinez 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
12/Wedzicha 2013 SPARK	ja	nein	nein	nein	nein	ja	hoch
13/Doherty 2012	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja	niedrig
14/Hanania 2012	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
15/Jones 2012 ATTAIN	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
16/Kerwin 2012 GLOW 2	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
17/Sharafkhaneh 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
18/Tashkin 2012	ja	ja	ja	ja	nein	ja	hoch
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
20/Chapman 2011	nein	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	hoch

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	unklar	unklar	ja	ja	unklar	nein	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	unklar	unklar	ja	ja	unklar	nein	hoch
25/Bateman 2010b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
26/Calverley 2010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
27/Dahl 2010 INVOLVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
28/Donohue 2010 INHANCE	ja	nein	nein	nein	ja	nein	hoch
29/Hanania 2010	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja	niedrig
30/Anzueto 2009	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
31/Rennard 2009	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	hoch
32/Donohue 2008	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
33/Ferguson 2008	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
34/Tashkin 2008	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
35/Tashkin 2008 UPLIFT	ja	ja	ja	ja	nein	ja	niedrig
36/Tonnel 2008 TIPHON	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
37/Aaron 2007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
38/Chan 2007 SAFE	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
39/Stockley 2006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
40/SCO100470	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
41/SLMF 4010	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
42/Wouters 2005 COSMIC	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
43/Brusasco 2003	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja	niedrig
44/Calverley 2003 TRISTAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
45/Dal Negro 2003	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
46/Hanania 2003	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
47/Casaburi 2002	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	hoch
48/Chapman 2002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
49/Donohue 2002	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	hoch
50/Mahler 2002	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
51/Rossi 2002	unklar	unklar	nein	nein	ja	nein	hoch
52/Vincken 2002	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-179: Begründung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene - RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Begründung
1/Celli 2014	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
2/Abrahams 2013	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
3/Bateman 2013 SHINE	Die Medikamentenverabreichung erfolgte nicht für alle Behandlungsarme verblindet. Die Medikamentenverabreichung in Behandlungsarm 4 (Tiotropium) erfolgte open-label. Deshalb wurde das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.
4/Decramer 2013 INVIGORATE	Verzerrungen durch Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.
5/Donohue 2013	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
6/Dransfield 2013 Study 1	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
7/Dransfield 2013 Study 2	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
8/D'Urzo 2013	Die in die Analysen eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

Studie ID/Name	Begründung
9/Gelb 2013	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
10/Kerwin 2013	Die Studie ist randomisiert und verblindet durchgeführt worden. Nicht alle Endpunkte wurden in den Ergebnissen berichtet, jedoch haben die fehlenden Angaben wahrscheinlich keinen signifikanten Effekt auf die generelle Schlussfolgerung der Studie. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.
11/Martinez 2013	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
12/Wedzicha 2013 SPARK	Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben (QVA149 und Glycopyrroniumbromid). Die Behandlung mit Tiotropiumbromid erfolgte open label. Zudem wurden Ergebnisse der Subgruppenanalysen und bestimmter Endpunkte nicht berichtet. Deshalb wurde das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.
13/Doherty 2012	In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Nicht alle Endpunkte wurden in den Ergebnissen erwähnt. Die fehlenden Angaben haben jedoch keinen Effekt auf die generelle Schlussfolgerung der Studie, und daher gibt es nur einen niedrigen Verzerrungspotenzial.
14/Hanania 2012	In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen.
15/Jones 2012 ATTAIN	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen.
16/Kerwin 2012 GLOW 2	In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid kann zwar Ergebnisse der Vergleiche mit dem Tiotropiumbromidarm verzerren, jedoch gibt es keinen Effekt auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen NVA237 und Placebo.

Studie ID/Name	Begründung
17/Sharafkhaneh 2012	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
18/Tashkin 2012	Bei diversen Endpunkten wurden keine kompletten statistischen Analysen durchgeführt. Signifikante Ergebnisse scheinen bevorzugt berichtet worden zu sein.
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
20/Chapman 2011	Die Behandlung erfolgte verblindet und die Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Da keine erneute Randomisierung erfolgte, ergibt sich in der Summe ein hohes Verzerrungspotential.
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	Das ITT-Prinzip wurde bei den meistens Endpunkten nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, liegen vor. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht dargestellt. Analysen einiger Endpunkte wurden nur gepoolt dargestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%. Stichprobengrößen, die in die Analyse einiger Endpunkte eingegangen sind, wurden nicht berichtet.

Studie ID/Name	Begründung
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht dargestellt. Analysen einiger Endpunkte wurden nur gepoolt dargestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%. Stichprobengrößen, die in die Analyse einiger Endpunkte eingegangen sind, wurden nicht berichtet.
25/Bateman 2010b	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
26/Calverley 2010	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
27/Dahl 2010 INVOLVE	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
28/Donohue 2010 INHANCE	Das ITT-Prinzip wurde nicht angewendet. Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.
29/Hanania 2010	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig (bis auf IC) berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen.
30/Anzueto 2009	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
31/Rennard 2009	Die Anwendung des ITT-Prinzips kann bei einigen Endpunkten entweder nicht beurteilt werden, da keine Stichprobengrößen angegeben sind oder das ITT-Prinzip wurde nicht angewendet, da der Unterschied in der Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten größer als 5% war.

Studie ID/Name	Begründung
32/Donohue 2008	Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Zudem wurde die Studie nicht verblindet durchgeführt.
33/Ferguson 2008	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
34/Tashkin 2008	Stichprobengrößen der einzelnen Analysen wurden nicht angegeben, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.
35/Tashkin 2008 UPLIFT	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Alle präspezifizierten Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
36/Tonnel 2008 TIPHON	Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.
37/Aaron 2007	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
38/Chan 2007 SAFE	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
39/Stockley 2006	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
40/SCO100470	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Studie ID/Name	Begründung
41/SLMF 4010	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen fehlen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
42/Wouters 2005 COSMIC	Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene dadurch relevant verzerrt werden.
43/Brusasco 2003	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Es wurde a priori im Prüfprotokoll festgelegt, dass die Daten beider Studien für die Auswertung kombiniert werden. Zudem waren beide Studien identisch in der Art und Weise ihrer Ausführung (Durchführung zum gleichen Zeitpunkt). Somit besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass eine Heterogenität zwischen den Studien besteht. Demnach wird das Verzerrungspotential auf niedrig eingestuft.
44/Calverley 2003 TRISTAN	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
45/Dal Negro 2003	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
46/Hanania 2003	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Studie ID/Name	Begründung
47/Casaburi 2002	Die Umsetzung des ITT-Prinzips kann aufgrund fehlender Angaben der in die Analysen eingegangenen Stichprobengröße entweder nicht beurteilt werden oder die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten.
48/Chapman 2002	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
49/Donohue 2002	Die Analysepopulation wurde nicht definiert. Die für die Analysen verwendete Patientenzahl unterscheidet sich zwischen den einzelnen Endpunkten. Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene relevant verzerrt sind.
50/Mahler 2002	Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.
51/Rossi 2002	Abgesehen von der Analyse des SGRQ Gesamtscores gibt es keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.
52/Vincken 2002	Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln fehlen.

4.5.4.4.3 Endpunkt-Definitionen inklusive Verzerrungspotenzial – auf Studienebene

FEV₁ (Talspiegel)

Die in der Literatur angegebene Definition für den FEV₁ (Talspiegel) und die Details dazu weichen zwischen den einzelnen Studien etwas voneinander ab; dies zeigt die folgende Tabelle. Der FEV₁ (Talspiegel) kann als der FEV₁-Wert beschrieben werden, der direkt vor der ersten Anwendung am Morgen gemessen wird, im Allgemeinen 23 bis 24 Stunden nach der Dosis am vorhergehenden Tag. Der FEV₁ (Talspiegel) ist entweder der vor der letzten Morgendosis gemessene Wert oder ein Durchschnittswert aus mehreren Messungen in der letzten Stunde vor der ersten Morgendosis.

Tabelle 4-180: Definitionen für „FEV₁ (Talspiegel)“ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie	Definitionen für FEV ₁ (Talspiegel) ¹
1/Celli 2014 DB2113361	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23 und 24 Stunden nach Inhalation des Medikaments am Tag 168 erhoben wurden.
2/Abrahams 2013	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert von zwei Messungen, die 40 und 15 Minuten vor Ende des 24-stündigen Dosierungsintervalls vor Inhalation des Medikaments am Morgen erhoben wurden.
3/Bateman 2013 SHINE	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23h 15 min und 23h 45 min nach Inhalation des Medikaments erhoben wurden.
4/Decramer 2013 INVIGORATE	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23h 10 min und 23h 45 min nach Inhalation des Medikaments erhoben wurden.
5/Donohue 2013	Als primärer Endpunkt wurde der FEV ₁ (Talspiegel) vor Inhalation des Studienmedikaments am Tag 169 erhoben und wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23 und 24 Stunden nach Inhalation des Medikaments am Tag 168 (24 Wochen) erhoben wurden.
6/Dransfield 2013 (Study 1)	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als FEV ₁ Messung, die 24 Stunden nach Inhalation des Medikaments durchgeführt wurde.
7/Dransfield 2013 (Study 2)	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als FEV ₁ Messung, die 24 Stunden nach Inhalation des Medikaments durchgeführt wurde.
8/D'Urzo 2013	FEV ₁ Messungen wurden vor der Inhalation des Studienmedikaments am Morgen durchgeführt (45 und 15 Minuten [60 und 10 Minuten beim Screening]).
9/Gelb 2013	FEV ₁ (Talspiegel) berechnet sich aus dem Mittelwert der zwei besten FEV ₁ -Werte, die morgens vor Inhalation des Medikaments erhoben wurden.
10/Kerwin 2013	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23 und 24 Stunden nach der letzten morgendlichen Inhalation des Medikaments erhoben wurden.

Studie	Definitionen für FEV ₁ (Talspiegel) ¹
11/Martinez 2013	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23 und 24 Stunden nach der letzten morgendlichen Inhalation des Medikaments erhoben wurden.
12/Wedzicha 2013 SPARK	FEV ₁ (Talspiegel): Mittelwert der FEV ₁ Messungen, die 45 und 15 Minuten vor Inhalation des Medikaments durchgeführt wurden.
13/Doherty 2012	Serielle Spirometrie-Tests wurden sowohl an Tag 1 als auch in den Wochen 1, 13 und 26 durchgeführt. Diese Tests umfassten Messungen des FEV ₁ 30 Minuten und unmittelbar vor der morgendlichen Inhalation des Medikaments und 5, 15, 30 Minuten und 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11 und 12 Stunden nach Inhalation des Medikaments.
14/Hanania 2012	FEV ₁ -Wert am Morgen vor Inhalation des Medikaments (letzte geplante Messung vor Inhalation des Medikaments während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums).
15/Jones 2012 ATTAIN	Standardisierte spirometrische Messungen wurden vor der morgendlichen Inhalation des Medikaments an Tag 1 und während den Visiten in den Wochen 1, 4, 8, 12, 18 und 24 durchgeführt.
16/Kerwin 2012 GLOW 2	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23h 15 min und 23h 45 min nach Inhalation des Medikaments erhoben wurden.
17/Sharafkhaneh 2012	FEV ₁ -Werte vor Inhalation des Medikaments.
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	FEV ₁ -Werte vor Inhalation des Medikaments (Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 45 und 15 Minuten vor Inhalation der Medikation erfasst wurden).
20/Chapman 2011	FEV ₁ (Talspiegel) wurde definiert als Mittelwert der FEV ₁ Messungen, die 23h 10 min und 23h 45 min nach Inhalation des Medikaments in Woche 52 erhoben wurden.
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	FEV ₁ (Talspiegel): Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 23h 15 min und 23h 45 min nach Inhalation des Medikaments erhoben wurden.
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	Mittelwert der zwei höchsten FEV ₁ -Werte, die 23 und 24 Stunden nach Inhalation erhoben wurden.
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	Mittelwert der zwei höchsten FEV ₁ -Werte, die 23 und 24 Stunden nach Inhalation erhoben wurden.
24/Bateman 2010a	10 Minuten vor Inhalation des Studienmedikaments und 5, 30 und 60 Minuten und 2 und 3 Stunden nach Inhalation des Studienmedikaments.
25/Bateman 2010b	FEV ₁ -Werte am Morgen vor Inhalation des Medikaments.
26/Calverley 2010	FEV ₁ -Werte am Morgen vor Inhalation des Medikaments.
27/Dahl 2010 INVOLVE	Die Visiten an Tag 1 und 2 und in den Woche 12 und 52 fanden an aufeinanderfolgenden Tagen statt um einen präzisen FEV ₁ -Wert (Talspiegel) zu erhalten. Dieser basiert auf dem Mittelwert der zwei Messungen, die 23h 10 min und 23h 45 min nach der letzten Inhalation des Medikaments am Morgen erhoben wurden.
28/Donohue 2010 INHANCE	Am Tag 1 und in Wochen 2, 12 und 26 wurden 50 und 15 Minuten vor Inhalation des Medikaments eine Spirometrie durchgeführt.

Studie	Definitionen für FEV ₁ (Talspiegel) ¹
29/Hanania 2010	Am Ende des Dosierungsintervall
30/Anzueto 2009	FEV ₁ -Wert am Morgen vor Inhalation des Medikaments
31/Rennard 2009	FEV ₁ -Werte vor Inhalation des Medikaments
32/Donohue 2008	FEV ₁ -Wert vor Inhalation des Medikaments
33/Ferguson 2008	FEV ₁ -Wert am Morgen vor Inhalation des Medikaments
34/Tashkin 2008	FEV ₁ -Wert vor Inhalation des Medikaments
35/Tashkin 2008 UPLIFT	Es wurde zunächst eine Spirometrie vor Inhalation eines Bronchodilatators durchgeführt, unmittelbar gefolgt von der Inhalation des verblindeten Studienmedikaments.
36/Tonnel 2008 TIPHON	FEV ₁ wurde an Tag 1 30 Minuten vor Inhalation des Studienmedikaments und nach 3, 6 und 9 Monaten etwa 24 Stunden nach der letzten Inhalation des Medikaments erhoben. Alle spirometrischen Tests wurden dreimal durchgeführt und die höchste Messung wurde in den Analysen verwendet.
37/Aaron 2007	FEV ₁ -Wert vor Inhalation eines Bronchodilatators
38/Chan 2007 SAFE	FEV ₁ wurde 10 Minuten vor Inhalation des Medikaments erhoben (Talspiegel). Der Talspiegel wurde definiert als der FEV ₁ -Wert vor Inhalation des Medikaments zu jedem Klinikbesuch nach Randomisierung d.h. 23-24 Stunden nach der letzten Inhalation des Medikaments .
39/Stockley 2006	Die höchste von drei Messungen des FEV ₁ nach Inhalation eines Bronchodilatators wurde aufgezeichnet. Alle Messungen wurden mindestens 12 Stunde nach Inhalation des Studienmedikaments und Salbutamol wurde 4-6 Stunden vor den Messungen abgesetzt.
40/SCO100470	NB
41/SLMF 4010	FEV ₁ -Wert vor der Inhalation von Salbutamol
42/Wouters 2005 COSMIC	FEV ₁ wurde mit einer "Repeatet measures analysis of variance" (RmANOVA) ausgewertet. Hierfür wurde die SAS Prozedur PROC MIXED (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) mit den Kovariablen Baseline-Wert bei Randomisierung, Alter, Raucherstatus, Geschlecht und Studienzentrum (gruppiert nach geografischer Region) verwendet.
43/Brusasco 2003	Der Mittelwert der zwei FEV ₁ -Werte vor der ersten Inhalation des Studienmedikaments wurde als Baseline-Wert bezeichnet. Bei allen anderen Visiten wurde der Mittelwerte der zwei Messungen vor Inhalation des Medikaments in der Klinik als Talspiegel bezeichnet: 23-24 Stunden nach der Inhalation von Tiotropium oder 11-12 Stunden nach Inhalation von Salmeterol.
44/Calverley 2003 TRISTAN	Der primäre Endpunkt wurde definiert als der FEV ₁ -Wert nach 12 Monaten Behandlung, nachdem die Patienten alle Bronchodilatoren für mindestens 6 Stunden und die Studienmedikation für mindestens 12 Stunden abgesetzt wurde.

Studie	Definitionen für FEV ₁ (Talspiegel) ¹
45/Dal Negro 2003	FEV ₁ Messungen wurden zur Baseline und nach 4, 12, 24, 36 und 52 Behandlungswochen erhoben. Die drei höchsten Messungen wurden berücksichtigt. Die Messungen wurden zu jeder Visite morgens vor Inhalation des Medikaments durchgeführt.
46/Hanania 2003	FEV ₁ -Wert am Morgen vor Inhalation des Medikaments
47/Casaburi 2002	An Testtagen wurde der FEV ₁ 1 Stunde und unmittelbar vor Inhalation des Medikaments und 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Inhalation des Medikaments gemessen. Spirometrische Messungen wurden dreimal durchgeführt und der höchste FEV ₁ -Wert wurde in den Analysen verwendet.
48/Chapman 2002	NB
49/Donohue 2002	Baseline FEV ₁ wurde als Mittelwert der FEV ₁ -Werte, die 60 und 10 Minuten vor der ersten Inhalation des Studienmedikaments erhoben wurden, definiert. Eine ähnliche Berechnung wurde für alle anderen Studientage durchgeführt; jedoch wird der berechnete Wert für diese Studientag als FEV ₁ (Talspiegel) bezeichnet (d.h. der FEV ₁ wird etwa 23-24 Stunden nach der letzten Inhalation von Tiotropium bzw. 11-12 Stunden nach der letzten Inhalation von Salmeterol erfasst).
50/Mahler 2002	FEV ₁ Messung am Morgen vor Inhalation des Medikaments
51/Rossi 2002	FEV ₁ wurde definiert als die FEV ₁ Messung vor Inhalation des Medikaments
52/Vincken 2002	FEV ₁ (Talspiegel) wurde als Mittelwert der beiden Messungen vor Inhalation des Medikaments an den nachfolgenden Klinikbesuchen (d.h. 23-24 Stunden nach der letzten Inhalation von Tiotropium oder 8-9 Stunden nach der letzten Inhalation von Ipratropium.) berechnet.
¹ Wie in den Publikationen berichtet NB = Nicht berichtet	

Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FEV₁ (Talspiegel) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1/Celli 2014	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
2/Abrahams 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
4/Decramer 2013 INVIGORATE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
5/Donohue 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
6/Dransfield 2013 Study 1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
7/Dransfield 2013 Study 2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
8/D'Urzo 2013	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
9/Gelb 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
10/Kerwin 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
11/Martinez 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12/Wedzicha 2013 SPARK	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
13/Doherty 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14/Hanania 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
15/Jones 2012 ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
16/Kerwin 2012 GLOW 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
17/Sharafkhaneh 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
20/Chapman 2011	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
25/Bateman 2010b	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
26/Calverley 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
27/Dahl 2010 INVOLVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
28/Donohue 2010 INHANCE	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
29/Hanania 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
30/Anzueto 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
31/Rennard 2009	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
32/Donohue 2008	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
33/Ferguson 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
34/Tashkin 2008	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
35/Tashkin 2008 UPLIFT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
36/Tonnel 2008 TIPHON	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
37/Aaron 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
38/Chan 2007 SAFE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
39/Stockley 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
40/SCO100470	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
41/SLMF 4010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
42/Wouters 2005 COSMIC	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
43/Brusasco 2003	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
44/Calverley 2003 TRISTAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
45/Dal Negro 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
46/Hanania 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
47/Casaburi 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
48/Chapman 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
49/Donohue 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
50/Mahler 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
51/Rossi 2002	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
52/Vincken 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurde mehrheitlich mit niedrig, für Studien deren Verzerrungspotential auf Studienebene hoch war, jedoch stets mit hoch bewertet. Detaillierte Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) finden sich in Anhang 4-F4.

Gewichteter mittlerer FEV₁ (Zeitadjustierte FEV₁-AUC 0-12 h)

Der gewichteter mittlerer FEV₁ (auch zeitadjustierte FEV₁-AUC über 0-12 Stunden oder standardisierte FEV₁-AUC über 0-12 Stunden bezeichnet) ist ein Maß für FEV₁, bei dem die über einen Zeitraum von 0 bis 12 Stunden nach der letzten Dosis verfügbaren FEV₁-Werte berücksichtigt werden. Dieser Wert kann als Summe der Trapezflächen beschrieben werden, die sich in einer Kurve ergeben, die die FEV₁-Werte im zeitlichen Verlauf (0 bis 12 Stunden) darstellt, dividiert durch die Zeitdauer.

Hier ist darauf hinzuweisen, dass der Ursprung der Kurve, also Zeit 0, sowie die Anzahl und Zeitpunkte der FEV₁-Messungen je nach Studie unterschiedlich sind (Zeit 0 liegt in einigen Studien vor der letzten Dosis, in anderen nach der letzten Dosis und ist bei manchen Studien unklar). Die spezifischen Definitionen, die extrahiert wurden, zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 4-182: Definitionen für „Gewichteter mittlerer FEV₁“ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie	Definition für Gewichteter mittlerer FEV ₁ ¹
3/Bateman 2013 SHINE	Messungen wurden 5, 15 und 30 Minuten und 1, 2, 4, 8, 12 Stunden nach Inhalation des Medikaments erhoben. Die standardisierte FEV ₁ -AUC wurde definiert als die Summe der Trapezflächen dividiert durch die Zeitdauer.
13/Doherty 2012	FEV ₁ -AUC über 0-12 Stunden nach Inhalation des Studienmedikaments.
18/Tashkin 2012	Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline in der FEV ₁ -AUC über 0-12 Stunden nach Inhalation des Studienmedikaments (AUC _{0-12h}).
31/Rennard 2009	Der Baseline-adjustierte durchschnittliche 12-Stunden FEV ₁ wurde definiert als die Fläche zwischen der Kurve, der FEV ₁ -Werte, die stündlich innerhalb der 12-Stunden nach Inhalation des Medikaments erhoben wurden, und dem Baseline-Wert vor Inhalation des Studienmedikaments dividiert durch die Beobachtungszeit.
49/Donohue 2002	Mittelwert des FEV ₁ 0-12 h (mL); Tag 169-1.
¹ Wie in den Publikationen berichtet	

Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gewichtete mittlere FEV₁ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
13/Doherty 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
18/Tashkin 2012	hoch	ja	ja	nein	ja	hoch
31/Rennard 2009	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
49/Donohue 2002	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ wurde für die Studien Bateman 2013 SHINE und Doherty 2012 mit niedrig bewertet. Für die anderen 3 Studien (Tashkin 2012, Rennard 2009, Donohue 2002) deren Verzerrungspotential auf Studienebene hoch war, wurde auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit hoch bewertet. Detaillierte Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ finden sich in Anhang 4-F4.

St. George's Respiratory Questionnaire

Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen für patientenrelevante Outcomes (²³²Jones et al. 1991). Der SGRQ besteht aus drei Domänen (Symptome, Aktivität und Auswirkungen) und einem Gesamtscore, der Werte zwischen 0 und 100 ergibt. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Beeinträchtigung, wobei eine Änderung des Gesamtscores von 4 Einheiten als klinisch bedeutsame Mindestdifferenz (MCID) gilt (²³³Jones 2005). Der SGRQ-C ist eine kürzere Version des SGRQ, der nach detaillierter Analyse der Daten aus großen COPD-Studien von der Originalversion abgeleitet wurde (²³⁴Meguro et al. 2007). Aufgrund der begrenzten Zahl der Studien, in denen Ergebnisse zum SGRQ-C angegeben wurden (bei der Suche wurde nur eine Studie identifiziert: Vogelmeier 2012 ILLUMINATE), wurde der SGRQ-C-Score bei dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
2/Abrahams 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
4/Decramer 2013 INVIGORATE	hoch	ja	nein	nein	ja	hoch
5/Donohue 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
8/D'Urzo 2013	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
9/Gelb 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12/Wedzicha 2013 SPARK	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
13/Doherty 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
15/Jones 2012 ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
17/Sharafkhaneh 2012	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig
18/Tashkin 2012	hoch	ja	ja	nein	nein	hoch
20/Chapman 2011	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
25/Bateman 2010b	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
26/Calverley 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
27/Dahl 2010 INVOLVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
29/Hanania 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
30/Anzueto 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
31/Rennard 2009	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
33/Ferguson 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
34/Tashkin 2008	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
35/Tashkin 2008 UPLIFT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
36/Tonnel 2008 TIPHON	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
37/Aaron 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
38/Chan 2007 SAFE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
39/Stockley 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
40/SCO100470	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
41/SLMF 4010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
42/Wouters 2005 COSMIC	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
43/Brusasco 2003	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
44/Calverley 2003 TRISTAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
47/Casaburi 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
48/Chapman 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
49/Donohue 2002	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
51/Rossi 2002	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
52/Vincken 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SGRQ wurde mehrheitlich mit niedrig, für Studien deren Verzerrungspotential auf Studieneben hoch war, jedoch stets mit hoch bewertet. Detaillierte Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt SGRQ finden sich in Anhang 4-F4.

Baseline Dyspnea Index und Transition Dyspnea Index

Der Baseline Dyspnea Index (BDI) und der Transition Dyspnea Index (TDI) sind von einem Interviewer vorgelegte Instrumente mit 3 Items, mit denen die Atemlosigkeit bei Alltagsaktivitäten beurteilt wird. Mit dem BDI wird der Ausgangszustand des Patienten beurteilt, während mit dem TDI eine Änderung hinsichtlich der Atemlosigkeit gegenüber dem Ausgangszustand bewertet wird (²⁰Mahler et al. 1984). Der TDI ergibt Werte von -9 bis +9,

wobei positive Werte eine Besserung anzeigen und eine Änderung von 1 Einheit die MCID darstellt (¹³Mahler, Witek Jr 2005).

Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
1/Celli 2014	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
2/Abrahams 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
4/Decramer 2013 INVIGORATE	hoch	ja	nein	nein	ja	hoch
5/Donohue 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
15/Jones 2012 ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
16/Kerwin 2012 GLOW 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
21/D'Urzo GLOW 1	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
27/Dahl 2010 INVOLVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
28/Donohue 2010 INHANCE	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
29/Hanania 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
37/Aaron 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
40/SCO100470	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
46/Hanania 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
47/Casaburi 2002	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
49/Donohue 2002	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
50/Mahler 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
52/Vincken 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt TDI wurde mehrheitlich mit niedrig, für Studien deren Verzerrungspotential auf Studienebene hoch war, jedoch stets mit hoch bewertet. Detaillierte Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt TDI finden sich in Anhang 4-F4.

COPD Exazerbationen

Die Definitionen für COPD Exazerbation variieren stark und sind der Regel symptom-basiert, während die Definitionen für den Schweregrad einer Exazerbation meist ereignisbasiert sind.

Um sicherzustellen, dass die Inzidenzen (% der Patienten mit : mindestens einer Exazerbation / mindestens einer mäßig schweren oder schweren Exazerbation / mindestens einer schweren Exazerbation - über einen Zeitraum von 1 Jahr) und die Exazerbationsraten (Anzahl der Exazerbationen pro Patient über einen Zeitraum von 1 Jahr / Anzahl mäßig schwerer oder schwerer Exazerbationen über einen Zeitraum von 1 Jahr) richtig gepoolt wurden, wurden die statistischen Daten nach den in den Quelldokumenten angegebenen Definitionen oder Beschreibungen klassifiziert und sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Eine COPD Exazerbation war im Allgemeinen definiert als Verschlechterung oder Zunahme der COPD-Symptome über einen Zeitraum von mindestens 2-3 Tagen. Die Definitionen enthielten häufig weitere Einzelheiten zu den COPD-Symptomen.

COPD Exazerbationen wurden im Allgemeinen wie folgt bewertet:

Leicht wenn eine COPD Exazerbation vom Patienten selbst behandelt werden konnte und keine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika erforderlich war.

Moderat wenn eine COPD Exazerbation eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika oder beiden erforderte.

Schwer wenn eine COPD Exazerbation zur Aufnahme ins Krankenhaus oder zum Aufsuchen einer Notfallambulanz führte.

Die Definitionen wurden eingehend geprüft, um sicherzustellen, dass die statistischen Daten richtig extrahiert wurden. So geben einige Artikel beispielsweise eine Exazerbationsrate an, die nur moderate bis schwere Exazerbationen einbezieht, dagegen keine leichten Exazerbationen. In einem solchen Fall wurde bei der Statistik anstelle der „Exazerbationsrate (alle Schweregrade)“ „Rate moderater bis schwerer Exazerbationen“ verwendet. Außerdem wurden in Fällen, in denen die Exazerbationsinzidenzen oder -raten für die Dauer der Studie angegeben wurden, die Exazerbationsinzidenzen und -raten für einen Zeitraum von 1 Jahr (falls erforderlich) mithilfe eines Dreisatzes berechnet.

Tabelle 4-186: Definitionen für COPD Exazerbationen in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁- (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie	Definition für COPD Exacerbation ¹
2/Abrahams 2013	<p>Eine Exazerbation wurde definiert als eine Kombination von Ereignissen/Symptomen der unteren Atemwege (Verschlechterung oder Neuauftreten), die mit der zugrunde liegenden COPD in Zusammenhang steht, eine Dauer von 3 Tagen oder länger aufweist, eine Veränderung der Behandlung erfordert, und mindestens zwei der folgenden Aspekte beinhaltet: Kurzatmigkeit, Sputumproduktion (Volumen), Auftreten, von eitrigem Sputum, Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust.</p> <p>Exazerbationen wurden als mild bezeichnet, wenn eine signifikante Veränderung der verschriebenen respiratorischen Medikation vorlag (z.B. Bronchodilatoren, einschließlich Theophyllin). Exazerbationen wurden als moderat klassifiziert, wenn die erforderliche Veränderung der Behandlung auch die Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischer Steroide beinhaltet.</p>
3/Bateman 2013 SHINE	NB
4/Decramer 2013 INVIGORATE	<p>COPD Exazerbationen wurden definiert als Verschlechterung an mindestens zwei aufeinanderfolgende Tage von mindestens 2 der Hauptsymptome (Atemnot, Sputumvolumen oder eitriges Sputum) oder eine Verschlechterung eines Hauptsymptomes in Kombination mit mindestens einem leichten Symptom (Halsschmerzen, Erkältungen [nasaler Ausfluss oder nasale Verstopfung], Fieber ohne andere Ursache, verstärktes Husten oder Keuchen).</p> <p>Der Schweregrad der COPD Exazerbationen wurde als moderat eingestuft, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika notwendig war, und als schwer eingestuft, wenn zusätzlich zur Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und Antibiotika eine Einweisung ins Krankenhaus (einschließlich einem Aufenthalt in der Notaufnahme für mehr als 24 Stunden) notwendig war.</p>
5/Donohue 2013	Eine Exazerbation wurde definiert als eine akute Verschlechterung von Symptomen der COPD, die eine Notfallbehandlung, Einweisung ins Krankenhaus, oder die Einnahme zusätzlicher Pharmakotherapien über die Studienmedikation oder Notfallbehandlung mit Salbutamol hinaus (z.B. orale Steroide und Antibiotika), erforderte.
6/Dransfield 2013 (Study 1)	<p>Eine COPD Exazerbation ist definiert als die Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen (Atemnot, Sputumvolumen, eitriges Sputum [Farbe]) für mindestens zwei aufeinander folgende Tage; oder die Verschlechterung eines Hauptsymptomes in Kombination mit einem leichten Symptom (Halsschmerzen, Erkältung, Fieber ohne andere Ursache, verstärktes Husten und Keuchen) für mindestens zwei aufeinander folgende Tage. Die COPD Exazerbation wurde durch den Prüfarzt als mild, moderat oder schwer kategorisiert.</p> <p>Mild: Verschlechterung der COPD Symptome, die keine Einnahme von oralen Kortikosteroide oder Antibiotika bedarf.</p> <p>Moderat: Verschlechterung der COPD Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder Antibiotika erforderte.</p> <p>Schwer: Verschlechterung der COPD Symptome, die eine Behandlung in Verbindung mit einem Krankenhausaufenthalt erforderte.</p>

Studie	Definition für COPD Exacerbation ¹
7/Dransfield 2013 (Study 2)	<p>Eine COPD Exazerbation ist definiert als die Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen (Atemnot, Sputumvolumen, eitriges Sputum [Farbe]) für mindestens zwei aufeinander folgende Tage; oder die Verschlechterung eines Hauptsymptomes in Kombination mit einem leichten Symptom (Halsschmerzen, Erkältung, Fieber ohne andere Ursache, verstärktes Husten und Keuchen) für mindestens zwei aufeinander folgende Tage. Die COPD Exazerbation wurde durch den Prüfarzt als mild, moderat oder schwer kategorisiert.</p> <p>Mild: Verschlechterung der COPD Symptome, die keine Einnahme von oralen Kortikosteroide oder Antibiotika bedarf.</p> <p>Moderat: Verschlechterung der COPD Symptome, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder Antibiotika erforderte.</p> <p>Schwer: Verschlechterung der COPD Symptome, die eine Behandlung in Verbindung mit einem Krankenhausaufenthalt erforderte.</p>
9/Gelb 2013	NB (Wurde als unerwünschtes Ereignis extrahiert)
10/Kerwin 2013	COPD Exazerbationen wurde definiert als moderat (akute Verschlechterung der COPD, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroide /Antibiotika erforderte) oder als schwer (Krankenhausaufenthalt erforderte).
11/Martinez 2013	Exazerbationen wurden definiert als moderat (akute Verschlechterung der COPD, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroide /Antibiotika erforderte) oder als schwer (Krankenhausaufenthalt erforderlich).
13/Doherty 2012	<p>Eine milde Exazerbation wurde definiert als klinische Verschlechterung der COPD Symptome (mit einen Anstieg im Gebrauch kurzwirksamer Bronchodilatoren: ≥ 12 Inhalationen pro Tag von kurzwirksamen beta-2-Agonisten (SABA)/kurzwirksamen Anticholinergikum oder ≥ 2 Gaben einer medikamentöser Zerstäubungstherapie pro Tag wie 2,5 mg SABA/ kurzwirksamen Anticholinergikum) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Eine moderate Exazerbation wurde definiert als klinische Verschlechterung der COPD mit einer akuten Veränderung der Symptome, die eine Behandlung der unteren Atemwege mit Antibiotika und/oder oralen Steroiden erforderte.</p> <p>Eine schwere Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung der COPD, die eine Notfallbehandlung oder einen Krankenhausaufenthalt auf Grund der COPD erforderte.</p>
14/Hanania 2012	NB
15/Jones 2012 ATTAIN	COPD Exazerbationen wurden definiert als Zunahme der COPD Symptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen, welchen einem Anstieg im Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren und/oder inhalativen Kortikosteroiden (leichte Exazerbation), eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroide (moderate Exazerbation) oder einen Krankenhausaufenthalt (schwere Exazerbation) erforderte.

Studie	Definition für COPD Exacerbation ¹
16/Kerwin 2012 GLOW 2	COPD Exazerbationen wurde definiert als Verschlechterung von mindestens zwei Hauptsymptome (Atemnot, Sputumvolumen oder eitriger Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen oder eine Verschlechterung eines Hauptsymptomes in Kombination mit mindestens einem leichten Symptom (Halsschmerzen, Erkältungen, Fieber ohne andere Ursache, verstärktes Husten oder Keuchen) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen. Exazerbationen wurden als moderat bezeichnet, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika ohne Krankenhausaufenthalt erforderlich ist. Exazerbationen wurden als schwere bezeichnet, wenn zusätzlich ein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist.
17/Sharafkhaneh 2012	Exazerbationen wurden im Protokoll definiert als eine Verschlechterung der COPD, die eine Behandlung mit einer Reihe an oralen Kortikosteroide, einen Krankenhausaufenthalt oder beides erforderte.
18/Tashkin 2012	NB
19/Volgelmeier 2012 ILLUMINATE	<p>COPD Exazerbationen wurde folgendermaßen definiert:</p> <p>Verschlechterung von mindestens zwei Hauptsymptome (Atemnot, Sputumvolumen oder eitriger Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen ODER Verschlechterung eines Hauptsymptomes in Kombination mit mindestens einem leichten Symptom (Halsschmerzen, Erkältungen, Fieber ohne andere Ursache, verstärktes Husten oder Keuchen) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen</p> <p>Schweregrad der COPD Exazerbation:</p> <p>Exazerbationen wurden als moderat bezeichnet, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika ohne Krankenhausaufenthalt erforderlich ist.</p> <p>Exazerbationen wurden als schwer bezeichnet, wenn zusätzlich ein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist.</p>
20/Chapman 2011	COPD Exazerbationen wurden definiert als Neuauftreten oder Verschlechterung von mehr als einem Symptom der Atemwege (Atemnot, Husten, eitriger Sputum/Sputumvolumen oder Keuchen) an >3 aufeinanderfolgende Tagen, zuzüglich intensiver Behandlung (z.B. systemische Steroide, Antibiotika, Sauerstoff) und/oder Krankenhausaufenthalt oder Aufnahme in der Notaufnahme.
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	COPD Exazerbationen wurden definiert als Verschlechterung von mindestens zwei Hauptsymptome (Atemnot, Sputumvolumen oder eitriger Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen oder eine Verschlechterung eines Hauptsymptomes in Kombination mit mindestens einem leichten Symptom (Erkältungen, Fieber ohne andere Ursache, verstärktes Husten oder Keuchen oder Halsschmerzen) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen. Exazerbationen wurden als moderat bezeichnet, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika erforderlich ist. Exazerbationen wurden als schwere bezeichnet, wenn zusätzlich ein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist.

Studie	Definition für COPD Exazerbation ¹
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	COPD Exazerbationen wurden definiert als eine Zunahme der COPD Symptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen, die mit einem Anstieg im Gebrauch von Bronchodilatoren (milde Exazerbation), Behandlung mit Antibiotika und/oder systemische Kortikosteroide (moderate Exazerbation) oder die einem Krankenhausaufenthalt (schwere Exazerbation) einhergehen.
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	COPD Exazerbationen wurden definiert als eine Zunahme der COPD Symptome an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen, die mit einem Anstieg im Gebrauch von Bronchodilatoren (milde Exazerbation), Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden (moderate Exazerbation) oder mit einem Krankenhausaufenthalt (schwere Exazerbation) einhergeht.
24/Bateman 2010a	Exazerbationen pro Patientenjahr wurden definiert als unerwünschtes respiratorisches Ereignis, das mindestens 3 Tage andauert und eine Behandlung mit Antibiotika und/oder oralen Kortikosteroiden und/oder eine signifikante Veränderung der verschriebenen respiratorischen Medikation einschließlich der inhalierten Bronchodilatoren erforderte.
25/Bateman 2010b	Eine Exazerbation wurde definiert als eine Kombination von Ereignissen oder Symptomen der unteren Atemwege mit einer Dauer von mindestens 3 Tagen, die eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden oder eine Änderung der Standardmedikation durch den Prüfarzt erforderte.
26/Calverley 2010	COPD Exazerbationen wurden definiert durch den Behandlungsbedarf mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika und/oder der Notwendigkeit einer Notfallbehandlung oder einer Einweisung ins Krankenhaus.
27/Dahl 2010 INVOLVE	Neuaufreten oder Verschlechterung von ≥ 1 Symptom der unteren Atemwege (Atemnot, Husten, eitriges Sputum/Sputumvolumen, oder Keuchen) an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen, mit zusätzlich intensivierter Behandlung (z.B. systemische Kortikosteroide, Antibiotika, Sauerstoff) und/oder der Notwendigkeit einer Einweisung ins Krankenhaus oder einer Notfallbehandlung.
28/Donohue 2010 INHANCE	COPD Exazerbationen wurden definiert durch Neuaufreten oder Verschlechterung eines oder mehrerer Symptome der unteren Atemwege (Atemnot, Husten, eitriges Sputum/Sputumvolumen, oder Keuchen) an 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen, mit zusätzlich intensivierter Behandlung (z.B. systemische Kortikosteroide, Antibiotika, Sauerstoff) und/oder der Notwendigkeit einer Einweisung ins Krankenhaus oder einer Notfallbehandlung.
29/Hanania 2010	Ereignisbasierte COPD Exazerbationen wurden definiert als eine Zunahme der Symptome die eine Änderung der Begleitmedikation, außer der Bronchodilatoren, notwendig macht oder eine zusätzliche medizinische Behandlung der Patienten (Notaufnahme, Notarztbesuch, oder Einweisung ins Krankenhaus) erforderte. Symptom basierte COPD Exazerbationen umfassen zusätzlich zu berichteten Unerwünschten Ereignissen die mit einer Verschlechterung oder neuen Symptomen der unteren Atemwege verbunden sind, auch die ereignisbasierten COPD Exazerbationen.

Studie	Definition für COPD Exacerbation ¹
30/Anzueto 2009	Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen oder einem Hauptsymptom und einem leichten Symptom an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen. Moderate oder schwere Exazerbationen wurden definiert als Verschlechterung von Symptomen der unteren Atemwege die eine Behandlung mit Antibiotika, oralen Kortikosteroiden und/oder eine Krankenhauseinweisung erfordern.
31/Rennard 2009	Verschlechterung der COPD die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder eine Krankenhauseinweisung erfordert.
32/Donohue 2008	COPD Exazerbationen wurden im Protokoll definiert als eine Zunahme von Symptomen die eine Änderung der Begleitmedikation, außer der Bronchodilatoren, (Entzündungshemmende Medikamente, Antibiotika, zusätzlicher Sauerstoff etc.) notwendig machte oder eine zusätzliche medizinische Behandlung der Patienten (Einweisung ins Krankenhaus, Aufnahme in der Notaufnahme etc.) erforderte.
33/Ferguson 2008	Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen oder einem Hauptsymptom und einem leichten Symptom an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen. Moderate oder schwere Exazerbationen wurden definiert als Verschlechterung von Symptomen der unteren Atemwege die eine Behandlung mit Antibiotika, oralen Kortikosteroiden und/oder eine Einweisung ins Krankenhaus erfordern.
34/Tashkin 2008	Verschlechterung der COPD Symptome die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder eine Einweisung ins Krankenhaus erforderte.
36/Tonnel 2008 TIPHON	Akute Exazerbation ist definiert als anhaltende Verschlechterung der COPD (ausgehend von einem stabilen Status und über eine normale Schwankung hinausgehend) mit akutem Beginn und die eine Änderung der regulären Medikation notwendig machte.
37/Aaron 2007	Anhaltende Verschlechterung des Zustands der unteren Atemwege des Patienten, ausgehend von einem stabilen Status und über eine normale Schwankung hinausgehend, die eine Änderung der von einem COPD Patienten regelmäßig eingenommenen Medikation notwendig machte. Eine akute Änderung der regelmäßig eingenommenen COPD Medikation war definiert als vom Arzt angeordnete kurzzeitige Therapie mit oralen oder intravenösen Steroiden, oralen oder intravenösen Antibiotika, oder beiden Therapien.
38/Chan 2007 SAFE	Kombination von Symptomen der unteren Atemwege (Neuaufreten oder Verschlechterung von mindestens einem der Symptome Husten, Sputum, eitriges Sputum, Atemnot, Keuchen, Brustbeschwerden) mit einer Dauer von mindestens 3 Tagen, die eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Steroiden erfordern.
39/Stockley 2006	Exazerbationen wurden unter Verwendung einer ereignisbasierten Definition identifiziert, bei der eine Verschlechterung der Symptome eine Änderung der Medikation erforderte. Mild: Verschlechterung der COPD Symptome, die mit einem verstärkten Einsatz von Salbutamol gehandhabt wurden. Moderat: Erforderte eine Behandlung mit Antibiotika und/oder oralen Kortikosteroiden oder einer erhöhten ICS-Dosierung. Schwer: Erforderte eine Einweisung ins Krankenhaus.

Studie	Definition für COPD Exacerbation ¹
42/Wouters 2005 COSMIC	Wenn ein Patient an zwei aufeinander folgenden Tagen innerhalb von 24 Stunden drei oder mehr zusätzliche Inhalationen von Salbutamol oberhalb ihres Sollwerts benötigt (Mittelwert des täglichen Salbutamol-Gebrauchs in der Run-in Phase), wurde dies als leichte Exazerbation bezeichnet. Wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert und eine Behandlung mit oralen Kortikosteroide basierend auf einem Arzt-Urteil angebracht ist (Einnahme von Prednisolon-Tabletten 30 mg pro Tag für einen Zeitraum von 10 Tagen nach Ermessen des Arztes, begleitet von einer 10-tägigen Behandlung mit Antibiotika), wurde dies als moderate Exazerbation bezeichnet. Wenn ein Krankenhausaufenthalt nach Ermessen des Arztes erforderlich ist, wurde von einer schweren Exazerbation gesprochen.
43/Brusasco 2003	Exazerbation wurde definiert als eine Kombination von Symptomen der unteren Atemwege (Neuaufreten oder Verschlechterung von mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, Sputum, Atemnot, Keuchen, Brustbeschwerden) mit einer Dauer von mindestens 3 Tagen, die in der Regel mit einem therapeutischen Eingriff verbunden sind.
44/Calverley 2003 TRISTAN	COPD Exazerbationen wurden a priori definiert als eine Verschlechterung der COPD Symptome, die eine Behandlung mit Antibiotika, oralen Kortikosteroiden oder beidem erforderte.
45/Dal Negro 2003	Mild: Die gesundheitliche Verfassung erforderte einen Anstieg im Gebrauch von Salbutamol von >2 Inhalationen im Zeitraum von 24 Stunden an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen im Vergleich zum Baseline-Mittelwert der letzten 7 Tagen der Run-in Phase. Moderat: Die gesundheitliche Verfassung erforderte eine Behandlung mit Antibiotika und/oder oralen Kortikosteroide Schwer: Die gesundheitliche Verfassung erforderte eine Behandlung in der Notaufnahme oder einen Krankenhausaufenthalt
46/Hanania 2003	Eine moderate Exazerbation erfordert eine Behandlung mit Antibiotika und/oder Kortikosteroide. Eine schwere Exazerbation erfordert eine stationäre Behandlung.
47/Casaburi 2002	COPD Exazerbation wurde definiert als eine Kombination von Ereignissen der unteren Atemwege (z.B. Husten, Keuchen, Atemnot oder Auswurf), die länger als 3 Tage anhalten. Diese wurden in der Regel mit Antibiotika und/oder oralen Steroiden behandelt.
48/Chapman 2002	Eine COPD Exazerbation wurde definiert als Verschlechterung der Erkrankung der unteren Atemwege, die eine Änderung der Medikation und/oder einen Krankenhausaufenthalt, einen Besuch in der Notfallambulanz oder ein außerplanmäßigen ambulanten Besuch erforderte.
49/Donohue 2002	NB
50/Mahler 2002	COPD Exazerbationen wurden durch den Behandlungsbedarf definiert

Studie	Definition für COPD Exacerbation¹
51/Rossi 2002	Die drei Level der COPD Exazerbation sind folgendermaßen definiert: Mild: „Bad days“ wurden definiert als Tage mit mindestens zwei einzelnen Symptom-Scores von 2 und/oder einer Verringerung des Peak-Flows gegenüber Baseline (der Mittelwert der letzten 7 Tagen der Run-in Phase) von 20% Moderat: Zusatztherapie erforderlich (z.B. Kortikosteroide, Antibiotika oder Sauerstoff) Schwer: COPD-bedingter Krankenhausaufenthalt
52/Vincken 2002	Definiert als eine Kombination von Symptomen der Atemwege (z.B. Neuauftreten oder Verschlechterung von mindestens einem der folgenden Symptome: Husten, Sputum, Atemnot oder Keuchen), die mindesten 3 Tage anhalten.
NB = Nicht berichtet ¹ Wie in den Publikationen berichtet	

Im Folgenden wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr und Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr getrennt nach der Art der COPD Exazerbationen (Alle Schweregrade, moderat und schwer, schwer) tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotenzials Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
2/Abrahams 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
4/Decramer 2013 INVIGORATE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
6/Dransfield 2013 Study 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
9/Gelb 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13/Doherty 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
14/Hanania 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
15/Jones 2012 ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
30/Anzueto 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
33/Ferguson 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
36/Tonnel 2008 TIPHON	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
42/Wouters 2005 COSMIC	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
44/Brusasco 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
46/Hanania 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
47/Casaburi 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
48/Chapman 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
49/Donohue 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
50/Mahler 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
51/Rossi 2002	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
52/Vincken 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
5/Donohue 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
7/Dransfield 2013 Study 2	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
10/Kerwin 2013	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
11/Martinez 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13/Doherty 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
16/Kerwin 2012 GLOW 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
17/Sharafkhaneh 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
25/Bateman 2010b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
26/Calverley 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
27/Dahl 2010 INVOLVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
28/Donohue 2010 INHANCE	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
29/Hanania 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
30/Anzueto 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
32/Donohue 2008	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
33/Ferguson 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
37/Aaron 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
38/Chan 2007 SAFE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
39/Stockley 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
44/Calverley 2003 TRISTAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
46/Hanania 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
50/Mahler 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
6/Dransfield 2013 Study 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
7/Dransfield 2013 Study 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
13/Doherty 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
18/Tashkin 2012	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
25/Bateman 2010b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
26/Calverley 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
38/Chan 2007 SAFE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
43/Brusasco 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
47/Casaburi 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
52/Vincken 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
4/Decramer 2013 INVIGORATE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
15/Jones 2010 ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
30/Anzueto 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
33/Ferguson 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
36/Tonnel 2008 TIPHON	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
37/Aaron 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
43/Brusasco 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
45/Dal Negro 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
47/Casaburi 2002	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
52/Vincken 2002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-191: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer) in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ - (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3/Bateman 2013 SHINE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
6/Dransfield 2013 Study 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
7/Dransfield 2013 Study 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
15/Jones 2010 ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
16/Kerwin 2012 GLOW 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
17/Sharafkhaneh 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
20/Chapman 2011	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
22/Jones 2011 ACCLAIM/COPD I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
23/Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
24/Bateman 2010a (NCT00168831)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
24/Bateman 2010a (NCT00168844)	hoch	ja	unklar	unklar	nein	hoch
25/Bateman 2010b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
26/Calverley 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie ID/Name	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
27/Dahl 2010 INVOLVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
28/Donohue 2010 INHANCE	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
30/Anzueto 2009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
31/Rennard 2009	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
33/Ferguson 2008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
34/Tashkin 2008	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
38/Chan 2007 SAFE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
39/Stockley 2006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
42/Wouters 2005 COSMIC	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
44/Calverley 2003 TRISTAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für die Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr und Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr wurde mehrheitlich mit niedrig, für Studien deren Verzerrungspotential auf Studieneben hoch war, jedoch stets mit hoch bewertet. Detaillierte Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotentials für die Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr und Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr finden sich in Anhang 4-F4.

Inspiratorische Kapazität

Die inspiratorische Kapazität (IC) ist das maximale Volumen, das eingeatmet werden kann. Die Beschreibung des spirometrischen Verfahrens zur Bestimmung der IC war von Studie zu Studie sehr unterschiedlich. Es wurden nur Messungen vor der nächsten Dosis zusammengestellt, da für diese die häufigsten Treffer gefunden wurden.

Der extrahierte statistische IC-Mittelwert kann entweder auf einer einzigen Messung, auf dem Mittelwert mehrerer Messungen oder dem höchsten bei mehreren Messungen dokumentiertem Wert beruhen.

Die Definitionen für inspiratorische Kapazität, die in den in die Analyse eingeschlossenen Studien angegeben wurden, zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 4-192: Definitionen für „Inspiratorische Kapazität“ in den RCTs zur Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁- (sortiert nach Publikationsdatum)

Studie	Definition für Inspiratorische Kapazität ¹
14/Hanania 2012	IC am Morgen vor Inhalation des Medikaments; Veränderung von Baseline wurde als Endpunkt berechnet (definiert als der Wert der letzten festgehaltenen Messung der IC am Morgen vor Inhalation des Medikaments minus dem Wert zur Baseline). IC ist definiert als die Menge an Luft, die nach einer normalen Ausatmung inhaliert werden kann. IC ist ein Maß für die Lungenfunktion.
19/Vogelmeier 2012 ILLUMINATE	Die IC wurde bei der Spirometrie gemessen und die Messung wurde nach den international akzeptierten Standards durchgeführt. Der Mittelwert wurde aus drei zulässigen Messungen berechnet und in Litern berichtet. Die Werte zum Zeitpunkt 20 Minuten vor der Einnahme der Medikation werden extrahiert.
21/D'Urzo 2011 GLOW 1	Die Patienten übten die IC-Messung beim Screening, bis reproduzierbare Messungen erzielt werden konnten. Vor der Durchführung einer IC-Messung atmeten die Patienten ganz normal (Ruheatmung) und atmeten dann unter verbaler Ermutigung bis zu ihrem Maximum ein. Die Werte zum Zeitpunkt „20 Minuten vor Inhalation des Medikaments“ werden extrahiert.
29/Hanania 2010	Die IC wurde vor Inhalation des Medikaments und zwei Stunden nach Inhalation des Medikaments gemessen. Die IC entspricht dem maximalen Volumen, das eingeatmet werden kann. Nur Werte vor Inhalation des Medikaments werden extrahiert.
31/Rennard 2009	Vor Inhalation des Medikaments
35/Tashkin 2008 UPLIFT	Der beste IC-Wert wurde für die Analyse verwendet (Es wurden nur Messungen vor Inhalation mit dem Bronchodilatoren extrahiert).
36/Tonnel 2008 TIPHON	Die inspiratorische Kapazität wurde 30 Minuten vor Inhalation des Medikaments an Tag 1 und ca. 24 Stunden nach Inhalation der letzten Dosis der Studienmedikation nach 3, 6 und 9 Monaten gemessen. Alle spirometrischen Tests wurden dreifach durchgeführt und die jeweils höchste Messung wurde in den Analysen verwendet.
39/Stockley 2006	Spirometrische Messungen wurden bei jeder klinischen Visite durchgeführt. Der höchste von drei Messungen der IC (definiert als die Differenz zwischen Gesamtlungenkapazität und funktionaler residualer Kapazität) wurde festgehalten. Alle Messungen wurden mindestens 12 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation durchgeführt, und die Notfallmedikation mit Salbutamol wurde für vier bis sechs Stunden vor der Messung abgesetzt.
¹ Wie in den Publikationen berichtet	

Da auf Basis der wenigen vorliegenden Daten für den Endpunkt Inspiratorische Kapazität keine Analysen durchgeführt werden konnten, wurde auf die Beurteilung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt verzichtet.

4.5.4.4 Studiencharakteristika – über alle Studien hinweg

Eine Zusammenfassung von selektierten Patientencharakteristika findet sich in der folgenden Tabelle. Die mediane Studiendauer betrug ungefähr ein Jahr (11,66 Monate); die Mehrzahl der Studien erlaubte keine LABA-Behandlung im Hintergrund (80,8%) allerdings war ICS-Behandlung im Hintergrund in den meisten Fällen erlaubt (57,7%). Die große Mehrheit der Studien hatte ein Einschlusskriterium von mindestens 10 Zigaretten-Packungsjahren und keine Einschlusskriterien hinsichtlich der Anzahl der COPD Exazerbationen innerhalb der letzten Jahre (71,2%). Die am häufigsten verwendeten Grenzwerte für das FEV₁-Einschlusskriterium war 80% (28,8%) und 70% (23,1%).

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der Studien-Charakteristika – über alle Studien hinweg

Studien-Charakteristik ^[a]	Alle Studien (N=52)
Studiendauer- von Randomisierung bis zum Ende der Behandlungsperiode (Monate)	
n (fehlend)	52 (0)
Mittelwert (SD)	10,23 (6,20)
Median	11,66
Min – Max	5,54 - 48,00
Hintergrund Behandlung mit LABA erlaubt	
Nein	42 (80,8%)
Ja	4 (7,7%)
Fehlend	6 (11,5%)
Hintergrund Behandlung mit ICS erlaubt	
Nein	21 (40,4%)
Ja	30 (57,7%)
Fehlend	1 (1,9%)
Unterer Grenzwert für Zigaretten-Packungsjahre	
≥ 10	43 (82,7%)
≥ 15	2 (3,8%)
≥ 20	7 (13,5%)
Fehlend	0 (0,0%)
Oberer Grenzwert für FEV ₁	
≤ 50%	8 (15,4%)
≤ 60%	5 (9,6%)
≤ 65%	9 (17,3%)
≤ 70%	12 (23,1%)
≤ 80%	15 (28,8%)
≤ 85%	1 (1,9%)
Fehlend	2 (3,8%)

Studien-Charakteristik ^[a]	Alle Studien (N=52)
Grenzwert für Anzahl der COPD Exazerbationen im vorigen Jahr	
≥ 1 COPD Exazerbation	13 (25,0%)
≥ 2 COPD Exazerbationen	2 (3,8%)
Kein Grenzwert oder nicht berichtet	37 (71,2%)
Fehlend	0 (0,0%)

[a] Fehlende Werte wurden bei der Berechnung der Prozentwerte berücksichtigt

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.1.2

4.5.4.4.5 Patientencharakteristika - über alle Behandlungsgruppen hinweg

Eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika aus allen 163 Behandlungsgruppen der 52 ausgewählten Studien zeigt Tabelle 4-194. Bei den statistischen Berechnungen wurde die Fallzahl der Behandlungsgruppe berücksichtigt: Alle beschriebenen Charakteristika wurden mittels der Fallzahl der zugehörigen Behandlungsgruppe (bezogen auf die Gesamtzahl der insgesamt 638585 randomisierten Patienten aus allen 52 Studien). Die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen reichte von 6 bis 3006, mit einem Median von 419 Patienten. Die größte Variabilität der Ausgangscharakteristika wurde beim Krankheitsschweregrad beobachtet, wobei der Prozentsatz der Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III oder IV) von 19,7% bis 100% reichte; beim mittleren Ausgangswert des FEV₁ (Talspiegel), der von 890 bis 1681 ml reichte, und beim Geschlecht, wobei der Prozentsatz männlicher Patienten 43% bis 100% betrug.

Die Verteilung der Behandlungsgruppen und Patienten in den einzelnen Behandlungskategorien zeigt Tabelle 4-195: Die meisten Behandlungsgruppen erhielten LABA (25,2%), LAMA (21,5%), Placebo (20,9%) oder LABA und ICS (19,6%).

Tabelle 4-194: Zusammenfassung wichtiger Ausgangsmerkmale über alle Behandlungsgruppen hinweg (gewichtet)

Charakteristika	n (miss)	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
N*	163 (0)	809,90 (16959,0)	419,00	6,00 - 3006,00
Alter (Jahre) - Mittelwert	158 (5)	63,70 (25,02)	63,70	58,80 - 68,10
Geschlecht - männlich (%)	163 (0)	70,38 (159,05)	73,90	43,00 - 100,00
% aktiver Raucher	133 (30)	40,79 (153,82)	40,00	0,00 - 59,00
Anzahl von Packungsjahren - Mittelwert	114 (49)	46,14 (103,65)	45,70	33,20 - 63,00
% Patienten mit moderater COPD	53 (110)	34,89 (565,99)	45,00	0,00 - 80,30
% Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD	53 (110)	64,42 (573,45)	53,00	19,70 - 100,00
Dauer der COPD (Jahre) - Mittelwert	70 (93)	8,65 (34,63)	8,50	5,87 - 11,40
FEV ₁ -Ausgangstalwert (ml) - Mittelwert	138 (25)	1177,03 (2916,27)	1180,00	890,00 - 1681,00
SGRQ-Ausgangsscore - Mittelwert	96 (67)	48,06 (77,21)	47,10	38,40 - 58,60

Charakteristika	n (miss)	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
BDI – Mittelwert	43 (120)	6,19 (7,69)	6,20	5,10 - 7,41

Hinweis: Die Gesamtmittelwerte pro Studie sind nach der Anzahl der Patienten gewichtet, die in der betreffenden Studie randomisiert und einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.

*Die Gesamtzahl der in allen Studien randomisierten Patienten betrug 62.385

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.2.3.2

Tabelle 4-195: Verteilung der Behandlungsgruppen und Patienten auf die Behandlungskategorien

Behandlungskategorien	Behandlungsgruppen		Patienten	
	N	%	N	%
ICS	9	5,52	2076	3,33
LABA	41	25,15	13586	21,78
LABA + ICS	32	19,63	9739	15,61
LABA + LAMA	6	3,68	2440	3,91
LABA + LAMA + ICS	2	1,23	318	0,51
LAMA	35	21,47	19986	32,04
Sonstige	4	2,45	478	0,77
Placebo	34	20,86	13762	22,06
Gesamt	163	100,00	62385	100,00

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabelle 1.2.3.3

4.5.4.5 Ergebnisse der FEV₁-Validierung

4.5.4.5.1 Univariate deskriptive Darstellung der Endpunkte - über alle Behandlungsgruppen hinweg

Eine Zusammenfassung der für die einzelnen interessierenden Endpunkte extrahierten Ergebnisse, gewichtet nach Fallzahl der Behandlungsgruppe, zeigt die folgende Tabelle. Die Anzahl der Behandlungsgruppen, die in die Zusammenfassung für die verschiedenen interessierenden Endpunkte eingingen, war je nach Verfügbarkeit von Daten unterschiedlich. Ebenso variierten die Ergebnisse für interessierende Endpunkte in den Behandlungsgruppen stark; dies ist zu erwarten, da es sowohl Placebogruppen als auch aktiv behandelte Gruppen gab. Die mittlere CFB des FEV₁ (Talspiegel) bei der letzten Bestimmung variierte z. B. in den Behandlungsgruppen von -105 bis +207 (n=158) und die mittlere CFB des SGRQ reichte von -10,03 bis +3,49 (n=116).

Tabelle 4-196: Darstellung der interessierenden Endpunkte pro Behandlungsgruppe über alle Studien hinweg (gewichtet) bei der letzten Bestimmung, nach 6-monatigem und 12-monatigem Follow-up

Charakteristika				
Letzte Bestimmung	n (miss)	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (ml) - Mittelwert	158 (5)	55,28 (1181,75)	67,85	-105,00 - 207,00
CFB des gewichteten mittleren FEV ₁ - Mittelwert	22 (141)	99,57 (1704,92)	100,00	-100,00 - 270,00
CFB des SGRQ	116 (47)	-4,42 (54,42)	-4,63	-10,03 - 3,49
TDI - Mittelwert	65 (98)	1,66 (13,42)	1,75	-0,64 - 2,72
Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle) (%)	60 (103)	53,93 (425,16)	46,00	11,00 - 99,94
Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr (%)	82 (81)	38,96 (297,24)	38,35	2,00 - 86,90
Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr (%)	44 (119)	7,41 (73,99)	8,42	0,00 - 13,20
COPD Exazerbationsrate pro Jahr (alle) - Mittelwert	24 (139)	1,65 (33,26)	0,90	0,40 - 5,78
Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr - Mittelwert	69 (94)	0,82 (6,46)	0,80	0,34 - 1,91
Monat 6 (M6)	n (miss)	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (ml) - Mittelwert	111 (7)	67,36 (1152,46)	64,40	-94,00 - 207,00
CFB des gewichteten mittleren FEV ₁ - Mittelwert	18 (100)	94,22 (1719,88)	70,00	-100,00 - 270,00
CFB des SGRQ	80 (38)	-4,91 (47,60)	-4,80	-10,03 - 2,70
TDI - Mittelwert	54 (64)	1,61 (13,20)	1,60	-0,64 - 2,72
Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle) (%)	36 (82)	62,26 (369,85)	64,38	29,55 - 99,94
Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr (%)	39 (79)	39,65 (312,20)	35,90	4,35 - 86,90
Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr (%)	22 (96)	4,33 (54,34)	3,81	0,00 - 10,86
COPD Exazerbationsrate pro Jahr (alle) - Mittelwert	6 (112)	0,94 (8,32)	1,07	0,40 - 1,49
Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr - Mittelwert	20 (98)	0,61 (4,05)	0,53	0,34 - 1,11
Monat 12 (M12)	n (miss)	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
CFB des FEV ₁ (Talspiegel) (ml) - Mittelwert	78 (0)	49,91 (1326,75)	68,82	-105,00 - 150,00
CFB des gewichteten mittleren FEV ₁ - Mittelwert	4 (74)	113,24 (1848,03)	160,00	0,00 - 190,00
CFB des SGRQ	62 (16)	-4,05 (58,17)	-4,50	-9,62 - 3,49
TDI - Mittelwert	20 (58)	1,61 (15,54)	1,75	-0,44 - 2,57

Charakteristika				
Letzte Bestimmung	n (miss)	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max
Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle) (%)	24 (54)	45,78 (441,13)	42,00	11,00 - 88,00
Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr (%)	43 (35)	38,60 (286,41)	39,97	2,00 - 64,80
Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr (%)	22 (56)	9,15 (57,94)	9,13	3,15 - 13,20
COPD Exazerbationsrate pro Jahr (alle) - Mittelwert	18 (60)	1,84 (37,42)	0,90	0,73 - 5,78
Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr - Mittelwert	49 (29)	0,89 (6,64)	0,87	0,38 - 1,91

Hinweis: Die Gesamtmittelwerte pro Studie sind nach der Anzahl der Patienten gewichtet, die in der betreffenden Studie randomisiert und einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.

*Die Gesamtzahl der in allen Studien randomisierten Patienten betrug 62 385

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Tabellen 1.3.1.3.2, 1.3.2.3.2, 1.3.3.3.2

4.5.4.5.2 Zusammenhang zwischen Lungenvolumenparametern und SGRQ bzw. TDI

Die Anzahl der in die Analyse des Zusammenhangs zwischen den Lungenvolumenparametern und den patientenrelevanten Endpunkten zu verschiedenen Zeitpunkten eingeschlossenen Behandlungsgruppen (letzte Bestimmung, M6, M12) zeigt die folgende Tabelle. Es gab insgesamt 8 Kombinationen von Endpunkten, für die Werte von mindestens 15 Behandlungsgruppen vorlagen und daher analysiert wurden. Die höchste Fallzahl ergab sich für die primäre Analyse, in der der Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der CFB des SGRQ-Scores bei der letzten Bestimmung untersucht wurde (n=111). Die inspiratorische Kapazität wurde in der Analyse nicht berücksichtigt, da dazu keine ausreichenden Fallzahlen vorlagen.

Tabelle 4-197: Anzahl der Behandlungsgruppen, für die bei der letzten Bestimmung sowie nach 6- und 12-monatigem Follow-up Ergebnisse für eine Kombination aus patientenrelevanten Endpunkten und Lungenvolumenparametern vorlagen

Patientenrelevanter Endpunkt	Lungenvolumenparameter			Gesamt
	Bei der letzten Bestimmung	CFB des FEV₁ (Talspiegel)	CFB der FEV₁-AUC_{0-12 h}	
SGRQ	111	22	13	116
TDI	68	8	3	68
Nach 6-monatigem Follow-up (M6)				
SGRQ	73	18	7	80
TDI	52	8	3	54

Nach 12-monatigem Follow-up (M12)				
SGRQ	62	4	10	62
TDI	20	0	0	20
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabellen 0.2, 0.4, 0.6				

Der Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Bestimmung (Bestimmung nach 12-monatigem Follow-up, falls für beide untersuchten Endpunkte verfügbar oder falls nach 6-monatigem Follow-up nicht verfügbar) war bei den einzelnen Endpunktkombinationen unterschiedlich. Die folgende Tabelle zeigt diese Zeiträume für die verschiedenen Endpunktkombinationen. Der längste Zeitraum ergab sich für die Analyse der Kombination des SGRQ-Scores mit dem FEV₁ (Talspiegel) (Median: 11,05 Monate; % nach 12 Monaten: 55,9%) und die kürzeste für die Analyse des gewichteten mittleren FEV₁ mit dem FEV₁ (Talspiegel) (Median: 5,98 Monate; % nach 6 Monaten: 81,8%).

Tabelle 4-198: Zeiträume zwischen der Ausgangsbestimmung und der letzten Bestimmung für Behandlungsgruppen, für die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Lungenvolumenparametern vorlagen

Lungenvolumenparameter	Patientenrelevanter Endpunkt	N	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max	% nach 6 Monaten	% nach 12 Monaten
FEV ₁ (Talspiegel)	SGRQ	111	9,06 (3,07)	11,05	5,52 - 12,00	44,1%	55,9%
FEV ₁ (Talspiegel)	TDI	68	7,52 (2,84)	5,98	5,52 - 12,00	70,6%	29,4%
Gew. mittl. FEV ₁	SGRQ	22	7,01 (2,41)	5,98	5,52 - 12,00	81,8%	18,2%
SD: Standardabweichung (Standard Deviation)							
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 7.1							

Pearson-Korrelationskoeffizienten zum Zusammenhang zwischen FEV₁ und patientenrelevanten Endpunkten

Die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den FEV₁-Endpunkten (CFB des FEV₁ (Talspiegel) und CFB des gewichteten mittleren FEV₁ in M6, M12 und bei der letzten Bestimmung) und den patientenrelevanten Endpunkten (CFB des SGRQ und TDI in M6, M12 und bei der letzten Bestimmung), die mit gewichteten Mittelwerten (nach Fallzahl der Behandlungsgruppe gewichtete Mittelwerte) berechnet wurden, sind in Tabelle 4-199 angegeben.

Die Pearson-Korrelationskoeffizienten, die mit ungewichteten Mittelwerten (Mittelwerte, bei der jeder Behandlungsgruppe das gleiche Gewicht zugeordnet wurde) berechnet wurden, sind in Tabelle 4-200 angegeben.

Die Ergebnisse der primären Analyse mit gewichteten Mittelwerten zeigen eine hohe signifikante negative Korrelation r ([95%-KI], n) zwischen der **CFB des FEV₁ (Talspiegel)** und der **CFB des SGRQ** bei der letzten Bestimmung von **-0,68** ([-0,77; -0,57], 111); dies zeigt, dass ein Anstieg des FEV₁ signifikant mit einer Abnahme des SGRQ-Gesamtscores assoziiert ist, also mit einer Verbesserung von Atemwegssymptomen und deren Auswirkungen auf den Alltag.

Die mit ungewichteten Mittelwerten bei der letzten Bestimmung durchgeführten Sensitivitätsanalysen sowie die nach 6 und 12 Monaten mit gewichteten und ungewichteten Mittelwerten durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben signifikante Korrelationskoeffizienten, wobei sich nach 12 Monaten sogar noch höhere Werte für r ([95%-KI], n) ergaben: -0,79 ([-0,87; -0,68], 62) für die gewichtete Analyse und -0,78 ([-0,86; -0,65], 62) für die ungewichtete Analyse.

Die Ergebnisse der Analyse zur Korrelation zwischen der **CFB der FEV₁-AUC_{0-12 h}** und der **CFB des SGRQ-Scores**, die mit einer kleineren Anzahl Behandlungsgruppen ($n=22$) durchgeführt wurde, zeigten ebenfalls hohe Korrelationskoeffizienten (r [95%-KI]) bei der letzten Bestimmung, und zwar sowohl für die gewichtete (-0,60 [-0,82; -0,24]) als auch für die ungewichtete (-0,60 [-0,82; -0,25]) Auswertung.

Die gleiche Analyse nach 6 Monaten bei 18 Behandlungsgruppen zeigte sogar noch höhere Korrelationskoeffizienten (r [95%-KI]) von -0,80 [-0,92; -0,54] und -0,77 [-0,91; -0,47] für die gewichtete bzw. ungewichtete Auswertung.

Die Analysen zur Korrelation zwischen dem **FEV₁ (Talspiegel)** und dem **TDI-Score** mit gewichteten Mittelwerten bei der letzten Bestimmung ergaben einen signifikanten Korrelationskoeffizienten r ([95%-KI], n) von 0,57 ([0,38; 0,71], 68) zwischen den beiden Endpunkten; dies bedeutet, dass eine Verbesserung des Lungenvolumenparameters FEV₁ eng mit einer Verbesserung des Schweregrads der Dyspnoe (Atemnot) assoziiert ist. Die Wiederholung dieser Analyse mit ungewichteten Mittelwerten und anderen Zeitpunkten ergab ähnliche signifikante Resultate (Tabelle 4-200).

Tabelle 4-199: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV₁ und patientenrelevanten Endpunkten, berechnet aus gewichteten Mittelwerten

	FEV ₁ (Talspiegel)		Gewichteter mittlerer FEV ₁	
	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]
SGRQ				
Letzte Bestimmung	111	-0,68 [-0,77; -0,57]	22	-0,60 [-0,82; -0,24]
M6	73	-0,60 [-0,73; -0,43]	18	-0,80 [-0,92; -0,54]
M12	62	-0,79 [-0,87; -0,68]		NZ ²

	FEV ₁ (Talspiegel)		Gewichteter mittlerer FEV ₁	
	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]
TDI				
Letzte Bestimmung	68	0,57 [0,38; 0,71]		NZ ²
M6	52	0,55 [0,33; 0,72]		NZ ²
M12	20	0,59 [0,20; 0,82]		NZ ²
¹ N ist die Anzahl der Behandlungsgruppen, die in die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten einbezogen wurden ² Nicht zutreffend. Analyse wegen einer Fallzahl <15 nicht durchgeführt, wie im statistischen Analyseplan vorgegeben. Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Kapitel 2				

Tabelle 4-200: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV₁ und patientenrelevanten Endpunkten, berechnet aus ungewichteten Mittelwerten

	FEV ₁ (Talspiegel)		Gewichteter mittlerer FEV ₁	
	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]
SGRQ				
Letzte Bestimmung	111	-0,63 [-0,73; -0,51]	22	-0,60 [-0,82; -0,25]
M6	73	-0,51 [-0,66; -0,32]	18	-0,77 [-0,91; -0,47]
M12	62	-0,78 [-0,86; -0,65]		NZ ²
TDI				
Letzte Bestimmung	68	0,58 [0,39; 0,72]		NZ ²
M6	52	0,57 [0,36; 0,73]		NZ ²
M12	20	0,61 [0,23; 0,83]		NZ ²
¹ N ist die Anzahl der Behandlungsgruppen, die in die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten einbezogen wurden ² Nicht zutreffend. Analyse wegen einer Fallzahl <15 nicht durchgeführt, wie im statistischen Analyseplan vorgegeben. Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Kapitel 2				

Lineare Regressionen zwischen FEV₁ und patientenrelevanten Endpunkten (CFB des SGRQ-Scores, TDI)

Abbildung 4-194 ist der Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der CFB des SGRQ-Scores bei der letzten Bestimmung (primäre Analyse) grafisch dargestellt. Jeder Punkt dieses Blasendiagramms stellt die Ergebnisse in einer Behandlungsgruppe dar, wobei die Koordinate x die mittlere CFB des FEV₁ (Talspiegel) und die Koordinate y den Mittelwert der CFB des SGRQ-Scores angibt. Die Größe des Punkts ist proportional zur Fallzahl der Behandlungsgruppe, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten in allen

Studien. Die Gleichung für die gezeichnete Linie wurde mit einem einfachen gewichteten Regressionsmodell bestimmt. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der CFB des SGRQ-Scores bei der letzten Bestimmung, wobei eine Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml (MCID des FEV₁) einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores von -5,89 und, umgekehrt, eine Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores von -4 Punkten (MCID des SGRQ-Scores) einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 40,35 ml entspricht. Diese Ergebnisse weisen auf eine leichte Verschiebung hin, wobei die MCID des FEV₁ offenbar eine stärkere Änderung repräsentiert als die MCID für den SGRQ-Score.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ (Talspiegel) (CFB =0) einer Verbesserung des SGRQ-Scores von -2,72 entspricht (Achsenabschnitt).

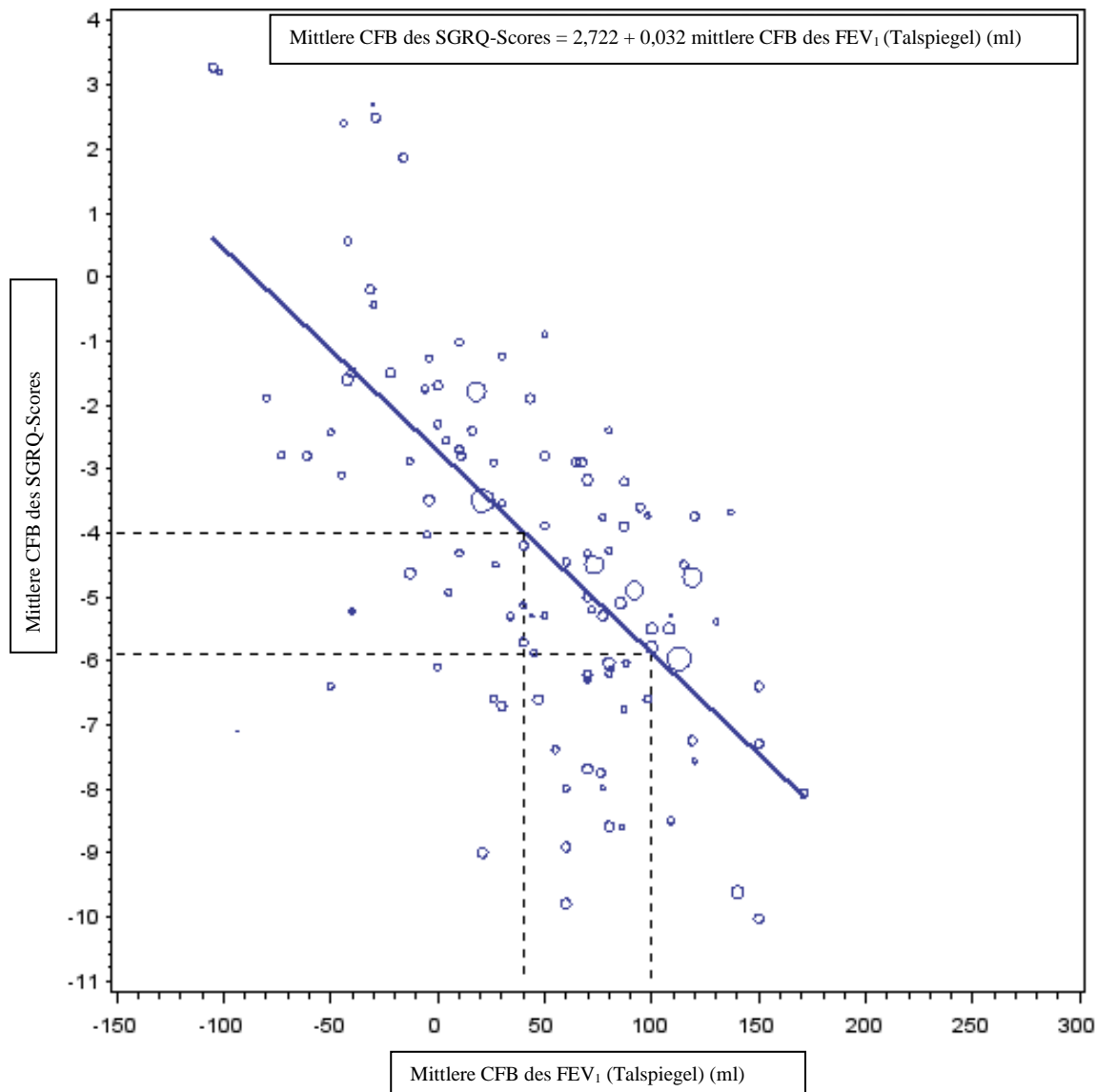


Abbildung 4-194: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des FEV₁ (Talspiegel) (gewichtet) bei der letzten Bestimmung (N = 111)

(Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 2)

Abbildung 4-195 zeigt das Blasendiagramm und die lineare Regression der CFB des SGRQ auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) nach 6-monatigem Follow-up, durchgeführt mit den 73 Behandlungsgruppen, für die beide Ergebnisse vorlagen. Die Ergebnisse nach 6-monatigem Follow-up waren ähnlich wie diejenigen nach der letzten Bestimmung; dies weist auf eine hohe und signifikante Korrelation zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der CFB des SGRQ-Scores nach Monaten (M6) hin. Eine Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml (MCID des FEV₁) entspricht einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores von -5,82, während umgekehrt eine Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores von -4 Punkten (MCID des SGRQ-Scores) einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 21,40 ml entspricht.

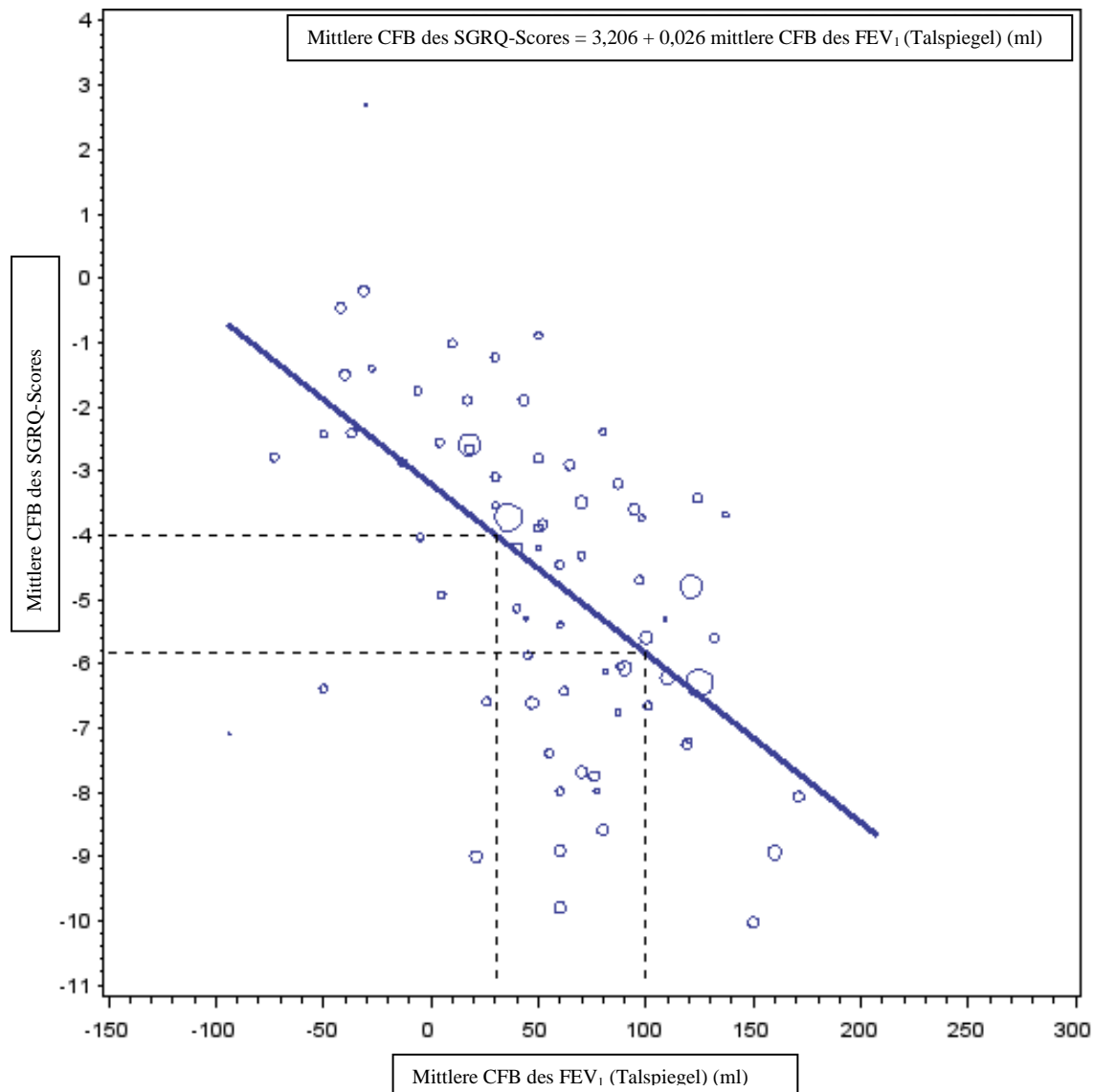


Abbildung 4-195: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des FEV₁ (Talspiegel) (gewichtet) nach 6 Monaten (M6) (N=111)

(Datenquelle: ²³¹Mapi 2014), Kapitel 2)

Ähnliche Grafiken wurden für alle Kombinationen von Endpunkten mit mindestens 15 Punkten erstellt:

- Abbildung 4-196 und Abbildung 4-197 zeigen die Regression des TDI auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) bei der letzten Bestimmung bzw. nach 6 Monaten Follow-up

- Abbildung 4-198 und Abbildung 4-199 zeigen die Regression der CFB des SGRQ-Scores auf die CFB des gewichteten mittleren FEV₁ bei der letzten Bestimmung bzw. nach 6 Monaten Follow-up.

In allen linearen Regressionen waren die Werte für die Parameter hochsignifikant. Dies weist auf eine signifikante Korrelation zwischen der CFB des TDI und der CFB des FEV₁ (Talspiegel) sowie zwischen der CFB des SGRQ-Scores und der CFB des gewichteten mittleren FEV₁ zu allen Zeitpunkten hin.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und dem TDI bei der letzten Bestimmung, mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml (MCID des FEV₁), die einer Verbesserung des TDI-Scores von 1,88 entspricht, während umgekehrt eine Verbesserung des TDI-Scores von 1 Punkt (MCID des TDI) einer Verschlechterung des FEV₁ (Talspiegel) von -47,93 ml entspricht. Diese Ergebnisse zeigen eine deutliche Verschiebung, wobei die MCID für den TDI-Score einer Verschlechterung des FEV₁ entspricht und die MCID des FEV₁ offenbar eine viel größere Änderung darstellt als die MCID des TDI-Scores. Die Ergebnisse weisen auch darauf hin, dass ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ (Talspiegel) (CFB=0) einer Verbesserung des TDI von 1,29 entspricht (größer als die MCID des TDI-Scores).

Es zeigt sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CFB des gewichteten mittleren FEV₁ und der CFB des SGRQ-Scores bei der letzten Bestimmung, mit einer Verbesserung des gewichteten mittleren FEV₁ von 100ml (MCID des FEV₁), die einer Verbesserung des SGRQ-Scores von -5,75 entspricht, während eine Verbesserung des SGRQ-Scores von -4 Punkten (MCID des SGRQ-Scores) einer Verschlechterung des gewichteten mittleren FEV₁ von -9,76 ml entspricht. Diese Ergebnisse weisen auf eine deutliche Verschiebung hin, bei der die MCID für den SGRQ-Score einer Verschlechterung des FEV₁ entspricht und die MCID des FEV₁ offenbar eine viel stärkere Änderung repräsentiert als die MCID des SGRQ-Score. Die Ergebnisse zeigen auch, dass ein Fehlen einer Änderung des gewichteten mittleren FEV₁ (CFB=0) einer Verbesserung des SGRQ-Scores von -4,16 entspricht (größer als die MCID für den SGRQ-Score).

Ähnliche signifikante Assoziationen ergaben sich, wenn eine einfache lineare Regression mit ungewichteten Mittelwerten durchgeführt wurde (²³¹Mapi 2014), Kapitel 2) bzw. in Modellen mit zufälligen Effekten zu verschiedenen Zeitpunkten, bei denen Studie als Zufallseffekt eingeschlossen wurde (²³¹Mapi 2014), Kapitel 3).

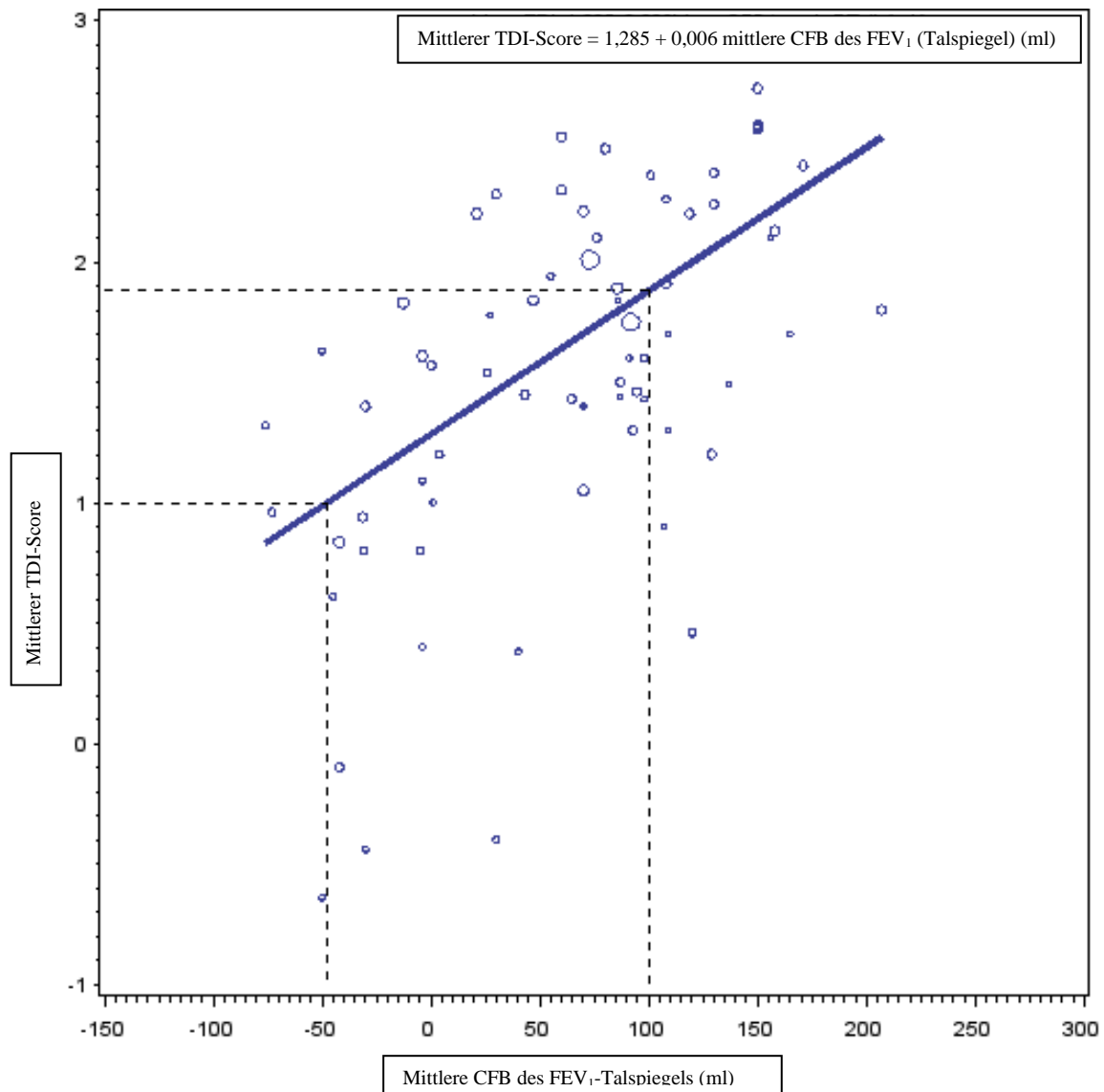


Abbildung 4-196: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des TDI-Scores auf die mittlere CFB des FEV₁ (Talspiegel) (gewichtet) bei der letzten Bestimmung (N =111) (Datenquelle: ²³¹Mapi 2014), Kapitel 2)

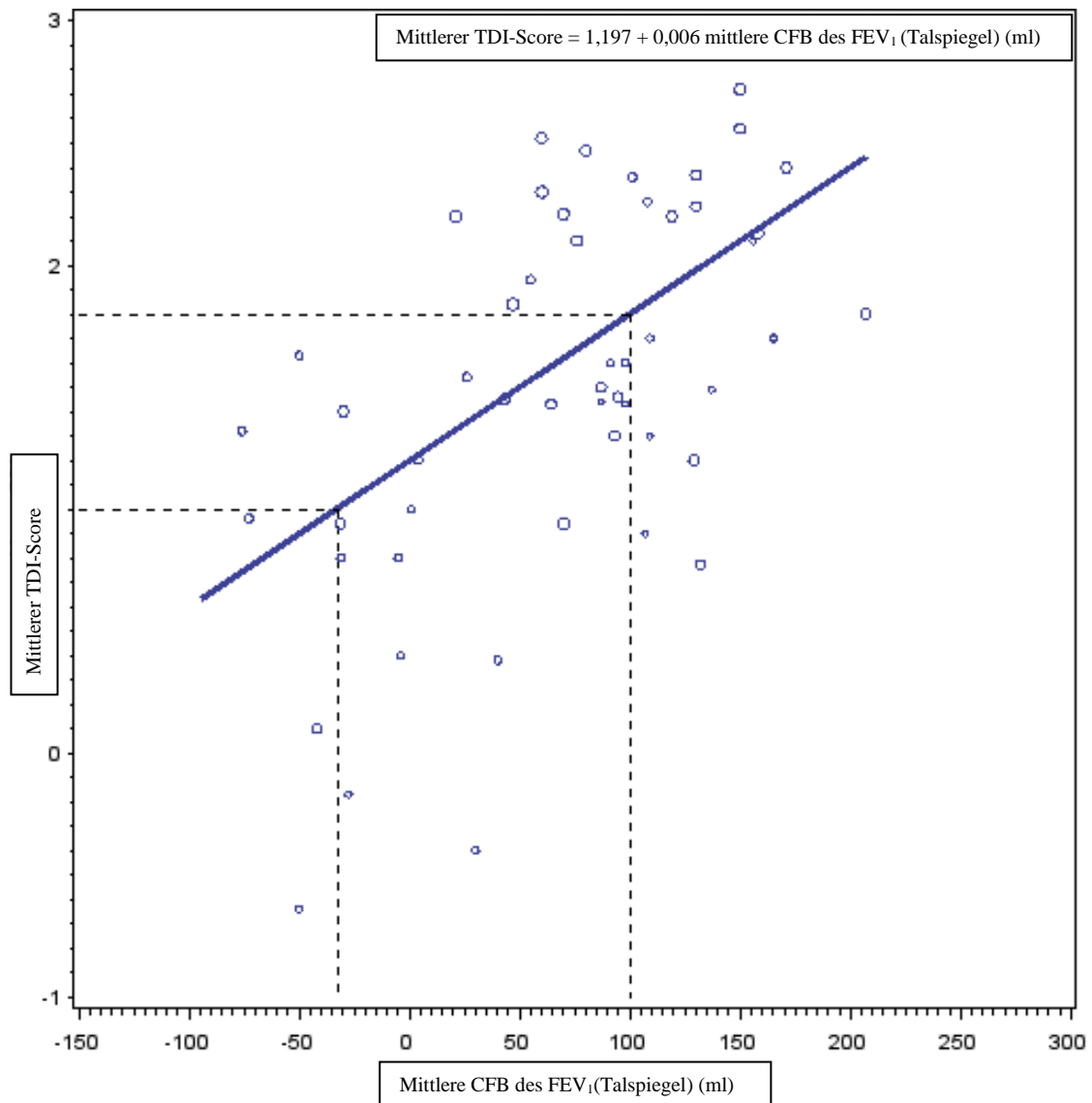


Abbildung 4-197: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des TDI-Scores auf die mittlere CFB des FEV₁ (Talspiegel) (gewichtet) nach 6 Monaten (M6) (N =111)

(Datenquelle: ²³¹Mapi 2014), Kapitel 2)

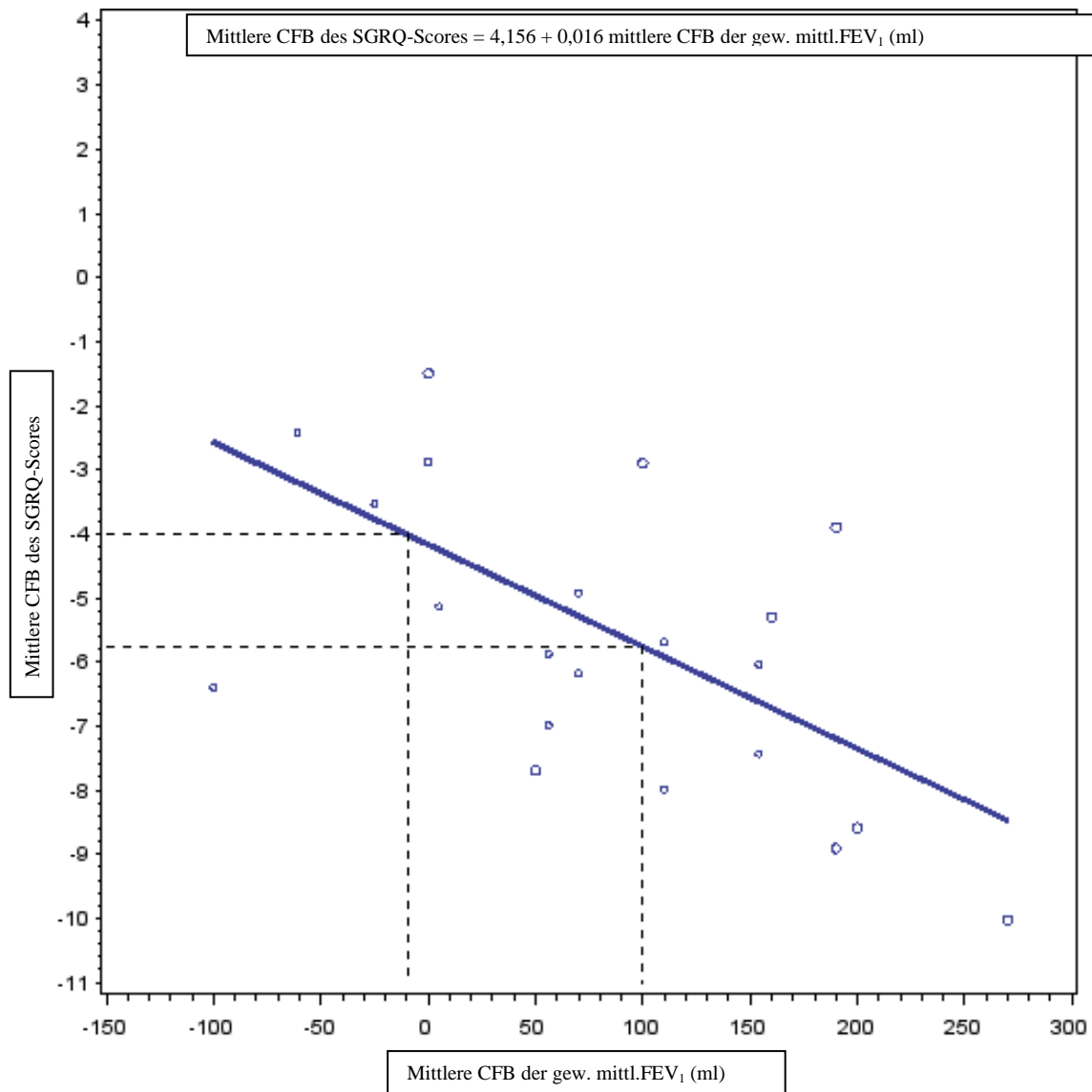


Abbildung 4-198: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des gewichteten mittleren FEV₁ (gewichtet) bei der letzten Bestimmung (N=22)

(Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 2)

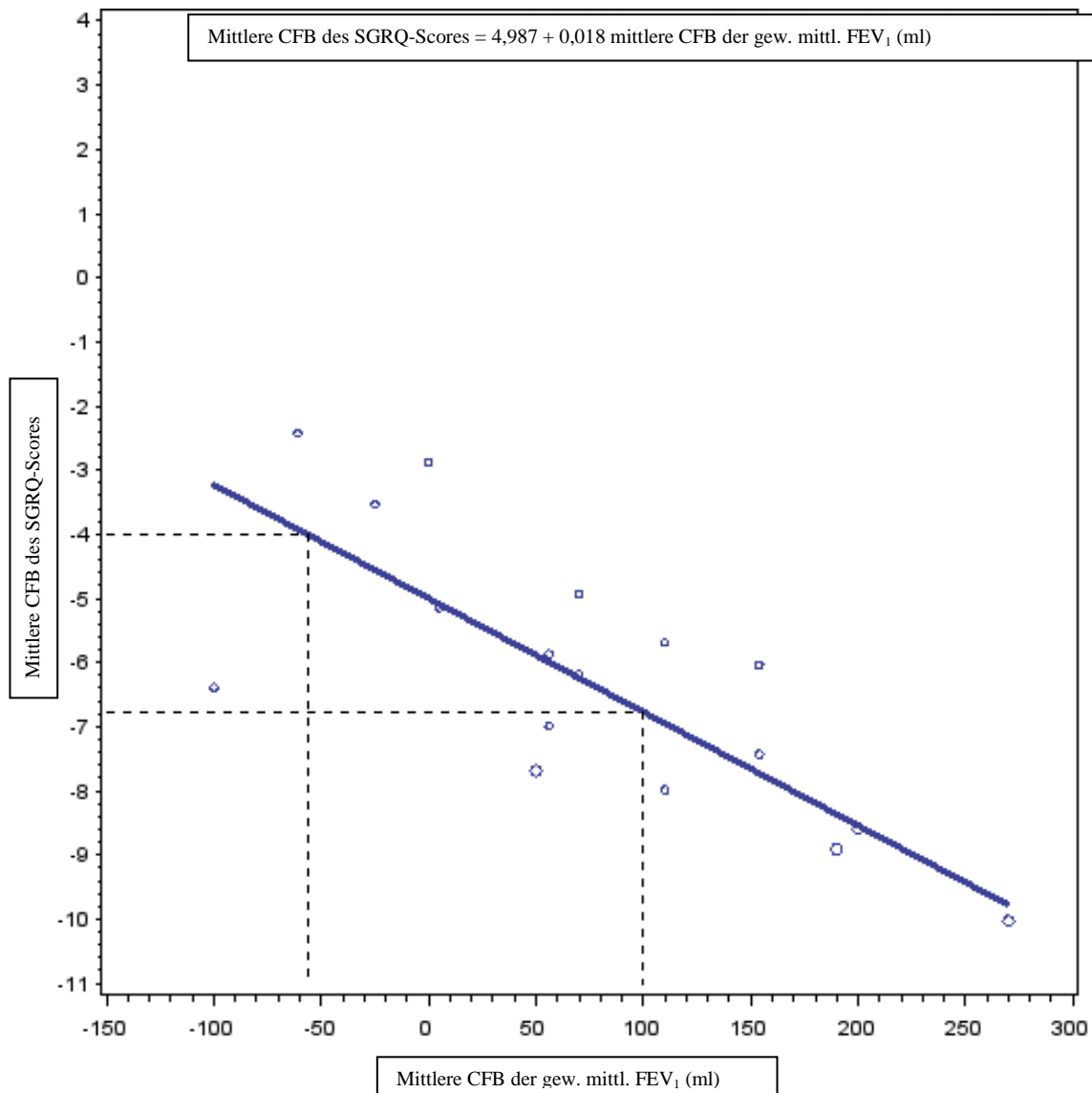


Abbildung 4-199: Blasendiagramm und lineare Regression der mittleren CFB des SGRQ-Scores auf die mittlere CFB des gewichteten mittleren FEV₁ (gewichtet) nach 6 Monaten (M6) (N=18)

(Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 2)

Basierend auf diesen gewichteten linearen Regressionsgleichungen wurden die den etablierten MCIDs entsprechenden Werte berechnet. Diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst, die Folgendes angibt:

- einen Schätzer für den Wert der CFB des FEV₁ (Talspiegel), der einer MCID des betreffenden patientenrelevanten Endpunktes entspricht (-4 für SGRQ-Gesamtscore, +1 für TDI-Score). In der Regression der CFB des SGRQ-Gesamtscores auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) bei der letzten Bestimmung entspricht z. B. eine Verbesserung

des SGRQ-Gesamtscores von -4 Punkten einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 40,35 ml.

- einen Schätzer für den Wert des patientenrelevanten Endpunktes, der einer MCID des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml entspricht. In der linearen Regression der CFB des SGRQ-Gesamtscores auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) bei der letzten Bestimmung entspricht z. B. eine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores von -5,89.

Wie erwartet, führten die zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmten Schätzer zu gewissen Abweichungen in den Berechnungen. Insgesamt scheint die MCID für FEV₁ eine größere Änderung darzustellen als die etablierten MCIDs für die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-201: Zusammenfassung der X-zu-Y- und Y-zu-X-Entsprechung für etablierte MCIDs (-4 für SGRQ, 1 für TDI und 100ml für FEV₁) in den einfachen linearen Regressionsmodellen von patientenrelevanten Endpunkten (y) auf FEV₁ (x) (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten)

Y	X	Zeitpunkt	N ¹	x-Wert, der dem MCID-Wert für y entspricht	y-Wert, der dem MCID-Wert für x entspricht
CFB des SGRQ-Scores	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Letzte Bestimmung	111	40,35	-5,89
		M6	73	30,11	-5,84
		M12	62	52,39	-5,58
TDI	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Letzte Bestimmung	68	-47,93	1,88
		M6	52	-32,64	1,80
		M12	20	-35,92	1,91
CFB des SGRQ-Scores	CFB des gew. mitt. FEV ₁	Letzte Bestimmung	22	-9,76	-5,75
		M6	18	-55,65	-6,76

¹ N ist die Anzahl der Punkte im Blasendiagramm, d. h. die Anzahl der Behandlungsgruppen, für die beide Endpunkte x und y zum selben Zeitpunkt verfügbar waren und zur Bestimmung der Parameter der linearen Regression von y auf x verwendet wurden
Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 2

Ähnliche Berechnungen wurden mit „ungewichteten“ (einfachen und Zufallseffekt-) Regressionsgleichungen durchgeführt. Diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Wie erwartet, führten die zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmten Schätzer zu gewissen Abweichungen in den Berechnungen. Insgesamt scheint die MCID für das FEV₁ eine größere Änderung darzustellen als die etablierten MCIDs für die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-202: Zusammenfassung der X-zu-Y- und Y-zu-X-Entsprechung für etablierte MCIDs (-4 für SGRQ, 1 für TDI und 100 für FEV₁) in den verschiedenen ungewichteten linearen Regressionsmodellen von patientenrelevanten Endpunkten auf FEV₁ (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten)

Y	X	Lineares Regressionsmodell	Zeitpunkt	N ¹	x-Wert, der dem MCID-Wert für y entspricht	y-Wert, der dem MCID-Wert für x entspricht
CFB des SGRQ-Scores	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet	Letzte Bestimmung	111	33,79	-6,01
		Einfach/ungewichtet	M6	73	21,40	-5,82
		Einfach/ungewichtet	M12	62	45,63	-5,91
		Random./Studie	Letzte Bestimmung	111	36,90	-5,59
			M6	73	21,60	-5,75
			M12	62	53,46	-5,23
TDI	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet	Letzte Bestimmung	68	-21,98	1,77
		Einfach/ungewichtet	M6	52	-10,14	1,70
		Einfach/ungewichtet	M12	20	-10,89	1,86
		Random./Studie	Letzte Bestimmung	68	-24,35	1,73
			M6	52	-11,98	1,64
			M12	20	-8,11	1,72
CFB des SGRQ-Scores	CFB des gew. mitt. FEV ₁	Einfach/ungewichtet	Letzte Bestimmung	22	-27,05	-5,90
		Einfach/ungewichtet	M6	18	-47,08	-6,56
		Random./Studie	Letzte Bestimmung	22	-27,22	-5,75
			M6	18	-66,61	-6,42

¹ N ist die Anzahl der Punkte im Blasendiagramm, d. h. die Anzahl der Behandlungsgruppen, für die beide Endpunkte x und y zum selben Zeitpunkt verfügbar waren und zur Bestimmung der Parameter der linearen Regression von y auf x verwendet wurden

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 2 und 3

Die folgende Tabelle gibt die Prozentsätze der Behandlungsgruppen mit einer mittleren CFB an, die eine stärkere Verbesserung als die etablierte MCID für den SGRQ-Score von -4 als Absolutwert bei der letzten Bestimmung darstellt. Die große Mehrzahl (72,3%) der Behandlungsgruppen, in denen das Ansprechen bezüglich des mittleren FEV₁ (Talspiegel) weniger als 40 ml betrug, wurden als Nonresponder bezüglich des SGRQ-Scores klassifiziert.

Ähnlich wurde auch die große Mehrzahl (77,8%) der Behandlungsgruppen mit einer mittleren CFB des FEV₁ (Talspiegel) ≥ 120 ml als Responder bezüglich des SGRQ-Scores klassifiziert.

Tabelle 4-203: Prozentsatz der Behandlungsgruppen, die nach dem Grad des Ansprechens bezüglich des FEV₁ (Talspiegel) als SGRQ-Responder klassifiziert wurden

FEV ₁ (Talspiegel)-Responder	SGRQ-Responder (SGRQ ≤ -4)	
	Nein	Ja
<40 ml	34 (72,3%)	13 (27,7%)
[40 ml; 60 ml[4 (33,3%)	8 (66,7%)
[60 ml; 80 ml[4 (22,2%)	14 (77,8%)
[80 ml; 100 ml[5 (31,3%)	11 (68,8%)
[100 ml; 120 ml[0 (0,0%)	9 (100%)
≥ 120 ml	2 (22,2%)	7 (77,8%)

Hinweis: Fehlende Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozentsätze eingeschlossen

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 4

Die folgende Tabelle zeigt den Prozentsatz der Behandlungsgruppen, die nach dem Grad des Ansprechens bezüglich des FEV₁ (Talspiegel) als SGRQ-Responder klassifiziert wurden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Schwelle des FEV₁-Ansprechens, die am besten der MCID des SGRQ-Scores entspricht (Maximierung der Konkordanz zwischen den beiden Endpunkten, d. h. Maximierung des Prozentsatzes auf der Diagonale in den Zellen Nein x Nein und Ja x Ja, und Minimierung der Prozentsätze, die in den Zellen Nein x Ja und Ja x Nein nicht auf der Diagonale liegen), 40 ml beträgt.

Tabelle 4-204: Prozentsatz der SGRQ-Responder für verschiedene Grade des Ansprechens hinsichtlich des FEV₁ (Talspiegel) bei der letzten Bestimmung

Schwellenwert für den FEV ₁ (Talspiegel) von 40 ml	SGRQ-Responder (SGRQ ≤ -4)	
	Nein	Ja
<40 ml (Responder = Nein)	34 (72,3%)	13 (27,7%)
≥ 40 ml (Responder = Ja)	15 (23,4%)	49 (76,6%)
Schwellenwert für den FEV₁ (Talspiegel) von 60 ml		
<60 ml (Responder = Nein)	38 (64,4%)	21 (35,6%)
≥ 60 ml (Responder = Ja)	11 (21,2%)	41 (78,8%)
Schwellenwert für den FEV₁ (Talspiegel) von 80 ml		
<80 ml (Responder = Nein)	42 (54,5%)	35 (45,5%)
≥ 80 ml (Responder = Ja)	7 (20,6%)	27 (79,4%)

Schwellenwert für den FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml		
< 100 ml (Responder = Nein)	47 (50,5%)	46 (49,5%)
≥ 100 ml (Responder = Ja)	2 (11,1%)	16 (88,9%)
Schwellenwert für den FEV₁ (Talspiegel) von 120 ml		
< 120 ml (Responder = Nein)	47 (46,1%)	55 (53,9%)
≥ 120 ml (Responder = Ja)	2 (22,2%)	7 (77,8%)

Hinweis: Fehlende Daten wurden nicht in die Berechnung der Prozentsätze eingeschlossen

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 4

4.5.4.5.3 Zusammenhang zwischen Lungenvolumenparametern und COPD Exazerbationen

Die Anzahl der in die Analyse des Zusammenhangs zwischen den Lungenvolumenparametern und den jährlichen Inzidenzraten für COPD Exazerbationen eingeschlossenen Behandlungsgruppen bei der letzten gemeinsamen Bestimmung zeigt die folgende Tabelle. Es gab insgesamt 6 Kombinationen von Endpunkten, für die Werte von mindestens 15 Behandlungsgruppen vorlagen und daher analysiert wurden, alle mit dem FEV₁ (Talspiegel). Die höchste Fallzahl ergab sich für die Kombination zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen (n=82). Die inspiratorische Kapazität wurde in der Analyse nicht berücksichtigt, da dazu keine ausreichenden Fallzahlen vorlagen.

Tabelle 4-205: Anzahl der Behandlungsgruppen mit verfügbaren Werten für eine Kombination von Lungenvolumenparametern und Exazerbationsinzidenzen oder -raten bei der letzten gemeinsamen Bestimmung

Exazerbationsendpunkte	Lungenvolumenparameter			Gesamt
	FEV₁ (Talspiegel)	Gew. mittl. FEV₁	Inspiratorische Kapazität	
Exazerbationsinzidenz (alle)	60	13	4	60
Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen	82	10	5	82
Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen	39	15	0	44
COPD Exazerbationsrate	24	0	2	24
Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen	69	9	6	69
Rate schwerer COPD Exazerbationen	6	0	0	6
Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Tabelle 0.2				

Der Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Bestimmung (Bestimmung nach 12-monatigem Follow-up, falls für beide betreffenden Endpunkte verfügbar; ansonsten Bestimmung nach 6-monatigem Follow-up) war bei den einzelnen Kombinationen von Endpunkten unterschiedlich. Die folgende Tabelle zeigt diese Zeiträume für die verschiedenen Endpunktkombinationen. Der Zeitraum war am längsten für die Analyse der Kombination des FEV₁ (Talspiegel) mit den COPD Exazerbationsraten, da die letzteren im Allgemeinen nach 12-monatigem Follow-up angegeben wurden (75% und 71% der letzten Bestimmungen der Raten aller COPD Exazerbationen und der Raten moderater oder schwerer COPD Exazerbationen erfolgten nach 12-monatigem Follow-up), und am kürzesten für die Analysen der Kombination der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen mit dem gewichteten mittleren FEV₁ (100% der letzten Bestimmungen erfolgten nach 6-monatigem Follow-up).

Tabelle 4-206: Zeitraum von der ersten bis zur letzten Bestimmung für Behandlungsgruppen, die in die Analyse der jeweiligen Endpunktkombination eingeschlossen wurden

FEV ₁	Exazerbationsendpunkte	N	Mittelwert (SD)	Median	Min - Max	% nach 6 Monaten	% nach 12 Monaten
CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Exazerbationsinzidenz (alle) (%)	60	8,09 (3,06)	5,98	5,52 - 12,00	60,0%	40,0%
	Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen (%)	82	8,91 (3,05)	11,05	5,52 - 12,00	47,6%	52,4%
	Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen (%)	39	9,10 (2,87)	11,05	5,52 - 12,00	43,6%	56,4%
	COPD Exazerbationsrate (alle) - Mittelwert	24	10,13 (2,84)	12,00	5,52 - 12,00	25,0%	75,0%
	Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen - Mittelwert	69	10,06 (2,78)	12,00	5,52 - 12,00	29,0%	71,0%
CFB des gew. mittl. FEV ₁	Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen (%)	15	5,98 (0,00)	5,98	5,98 - 5,98	100%	0%
Datenquelle: ²³¹ Mapi 2014), Tabelle 7.1							

Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV₁ und Exazerbationsendpunkten

Tabelle 4-207 zeigt die Ergebnisse für die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und Exazerbationsendpunkten - Exazerbationsinzidenz pro Jahr (alle Schweregrade, moderat oder schwer, schwer), COPD Exazerbationsraten pro Jahr (alle Schweregrade, mäßig schwer oder schwer) - bei der letzten Bestimmung, berechnet mit

gewichteten Mittelwerten (die Mittelwerte sind nach Fallzahl der Behandlungsgruppe gewichtet).

Ähnlich zeigt Tabelle 4-208 die Pearson-Korrelationskoeffizienten, die mit ungewichteten Mittelwerten (Mittelwerte, bei der jeder Behandlungsgruppe das gleiche Gewicht zugeordnet wurde) berechnet wurden.

Die Ergebnisse weisen auf eine hohe signifikante negative Korrelation r ([95%-KI], n) zwischen der **CFB des FEV₁ (Talspiegel)** und der **COPD Exazerbationsrate pro Jahr (alle Schweregrade)** von -0,69 ([-0,85; -0,39], 24) hin; dies bedeutet, dass ein Anstieg des FEV₁ signifikant mit einer Abnahme der COPD Exazerbationsrate assoziiert ist. Ähnlich ist die **CFB des FEV₁ (Talspiegel)** signifikant mit der **Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr** assoziiert, mit einem Korrelationskoeffizienten r ([95%-KI], n) von -0,57 ([-0,71; -0,39], 69). Die mit ungewichteten Mittelwerten durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben ähnliche signifikante Korrelationskoeffizienten.

Die Ergebnisse zur Assoziation zwischen dem **FEV₁ (Talspiegel)** und der **Exazerbationsinzidenz** waren für die Inzidenz aller COPD Exazerbationen und für die Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen nicht signifikant. Ein signifikanter, aber mäßig hoher Korrelationskoeffizient r ([95%-KI], n) ergab sich sowohl bei der gewichteten als auch bei der ungewichteten Auswertung zwischen der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen und der CFB des FEV₁ (Talspiegel): -0,39 ([-0,63; -0,08], 39) bzw. -0,47 ([-0,68; -0,18], 39), während die Assoziation zwischen der FEV₁-AUC_{0-12 h} und der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen, die bei 15 Behandlungsgruppen bestimmt wurde, nicht signifikante Resultate ergab.

Tabelle 4-207: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV₁ und Exazerbationsendpunkten, berechnet aus gewichteten Mittelwerten

	FEV ₁ (Talspiegel)		FEV ₁ -AUC _{0-12 h}	
	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]
Inzidenz von COPD Exazerbationen				
Alle	60	NS (-0,24 [-0,47; 0,01])		NZ ²
Moderat oder schwer	82	NS (-0,11 [-0,32; 0,11])		NZ ²
Schwer	39	-0,39 [-0,63; -0,08]	15	NS (0,12 [-0,42; 0,60])
COPD Exazerbationsrate pro Jahr				
Alle	24	-0,69 [-0,85; -0,39]		NZ ²
Moderat oder schwer	69	-0,57 [-0,71; -0,39]		NZ ²

	FEV ₁ (Talspiegel)		FEV ₁ -AUC _{0-12 h}	
	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]
Schwer		NZ ²		NZ ²
¹ N ist die Anzahl der Behandlungsgruppen, die in die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten einbezogen wurden ² Nicht zutreffend. Analyse wegen einer Fallzahl <15 nicht durchgeführt, wie im statistischen Analyseplan vorgegeben. NS: Nicht signifikant (p-Wert >0,05) Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Kapitel 5				

Tabelle 4-208: Zusammenfassung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen FEV₁ und Exazerbationsendpunkten, berechnet aus ungewichteten Mittelwerten

	FEV ₁ (Talspiegel)		FEV ₁ -AUC _{0-12 h}	
	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]	N ¹	Pearson-Korrelationskoeffizient [95%-KI]
Exazerbationsinzidenz				
Alle	60	NS (-0,06 [-0,31; 0,20])		NZ ²
Moderat oder schwer	82	NS (-0,02 [-0,23; 0,20])		NZ ²
Schwer	39	-0,47 [-0,68; -0,18]	15	NS (-0,10 [-0,58; 0,44])
COPD Exazerbationsrate pro Jahr				
Alle	24	-0,60 [-0,81; -0,26]		NZ ²
Moderat oder schwer	69	-0,55 [-0,70; -0,36]		NZ ²
Schwer		NZ ²		NZ ²
¹ N ist die Anzahl der Behandlungsgruppen, die in die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten einbezogen wurden ² Nicht zutreffend. Analyse wegen einer Fallzahl <15 nicht durchgeführt, wie im statistischen Analyseplan vorgegeben. NS: Nicht signifikant (p-Wert >0,05) Datenquelle: (²³¹ Mapi 2014), Kapitel 5				

Lineare Regressionen zwischen FEV₁ und COPD Exazerbationen (Inzidenzen und Raten)

Abbildung 4-200 ist die Assoziation zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr grafisch dargestellt. Plots für die Regression der Exazerbationsinzidenz pro Jahr für alle Schweregrade und für moderate/schwere COPD Exazerbationen auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) sowie für die Regression der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen auf die FEV₁-AUC_{0-12 h} wurden nicht eingeschlossen, weil keine Assoziation bestand; sie sind jedoch im Anhang enthalten (²³¹Mapi 2014), Kapitel 5).

Die Ergebnisse dieser Analyse bei 39 Behandlungsgruppen zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen, mit einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml (MCID des FEV₁), die einer Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr von 6,47% entspricht, während keine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) (CFB=0) einer Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen von 8,85% pro Jahr entspricht.

Abbildung 4-200 ist der Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der Inzidenz aller COPD Exazerbationen pro Jahr grafisch dargestellt. Abbildung 4-201 zeigt den Zusammenhang zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen.

Die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, dass zwischen der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und den beiden analysierten COPD Exazerbationsraten ein signifikanter Zusammenhang besteht: sowohl für alle COPD Exazerbationen (n=24) als auch für moderate oder schwere COPD Exazerbationen (n=69). Die Ergebnisse zur Rate aller COPD Exazerbationen pro Jahr sollten wegen der begrenzten Fallzahl und der breiten Variabilität am unteren Ende der Verteilung für die CFB des FEV₁ (Talspiegel) mit Vorsicht interpretiert werden. Eine Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml (MCID des FEV₁) entspricht einer COPD Exazerbationsrate von 0,49% pro Jahr, während keine Änderung des FEV₁ einer Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen von 2,3% pro Jahr entspricht. Eine Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml (MCID des FEV₁) entspricht einer Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen von 0,66% pro Jahr, während keine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) einer Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen von 0,94% pro Jahr entspricht.

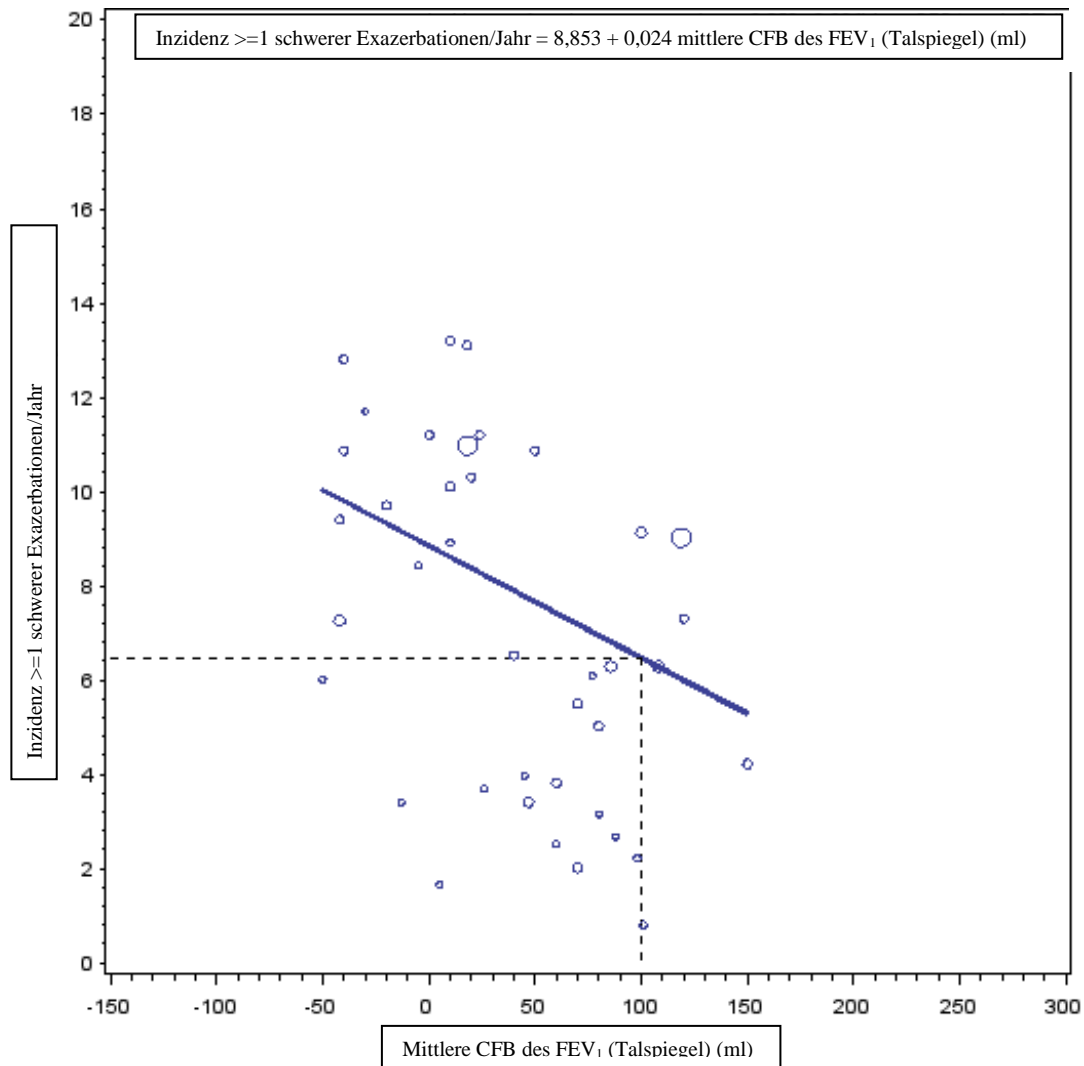


Abbildung 4-200: Blasendiagramm und lineare Regression der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr auf die CFB des FEV_1 (Talspiegel) (gewichtet) (N=39)

(Datenquelle: ²³¹Mapi 2014), Kapitel 5)

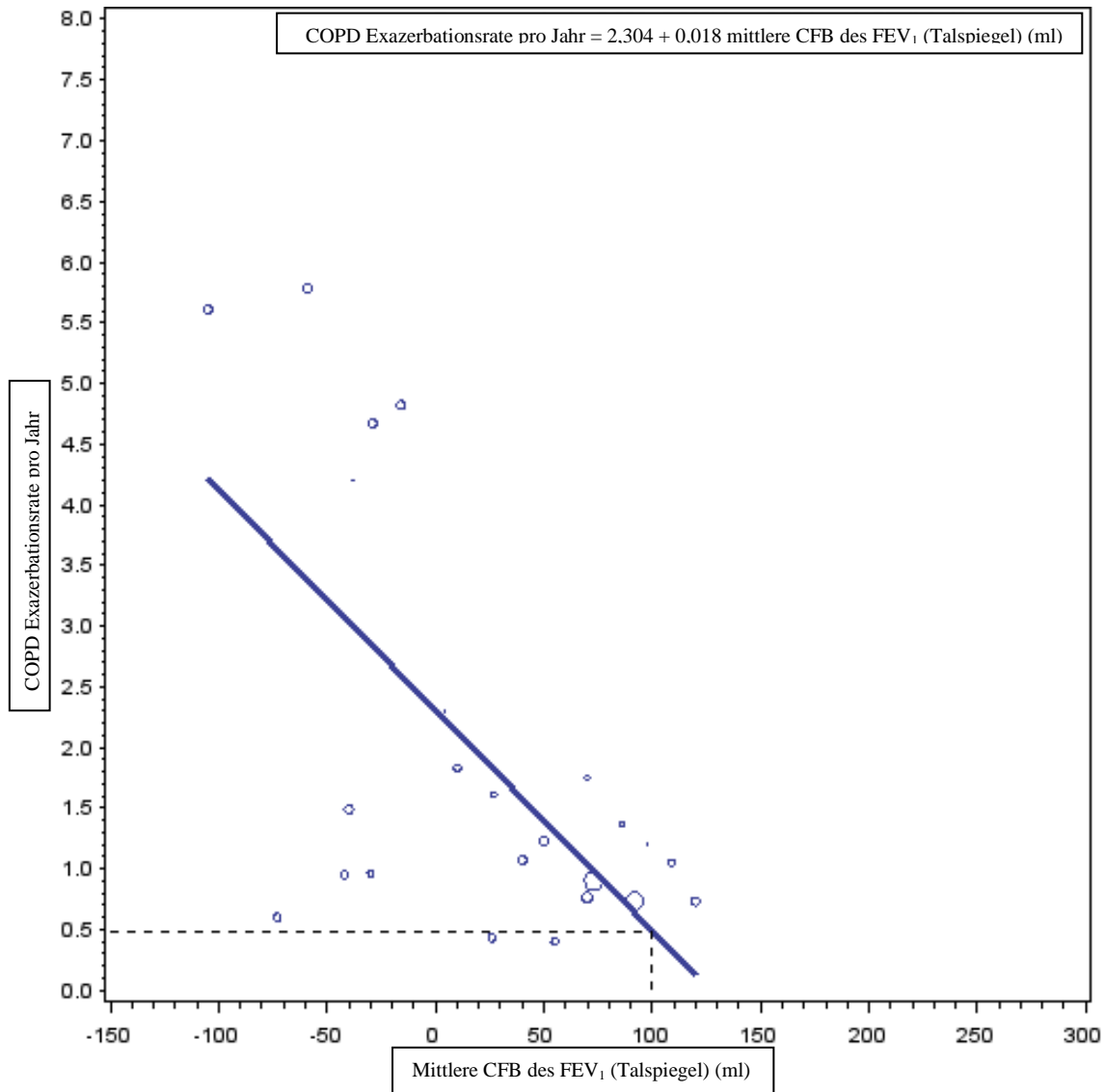


Abbildung 4-201: Blasendiagramm und lineare Regression der COPD Exazerbationsrate pro Jahr auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) (gewichtet) (N=24)

(Datenquelle: ²³¹Mapi 2014), Kapitel 5)

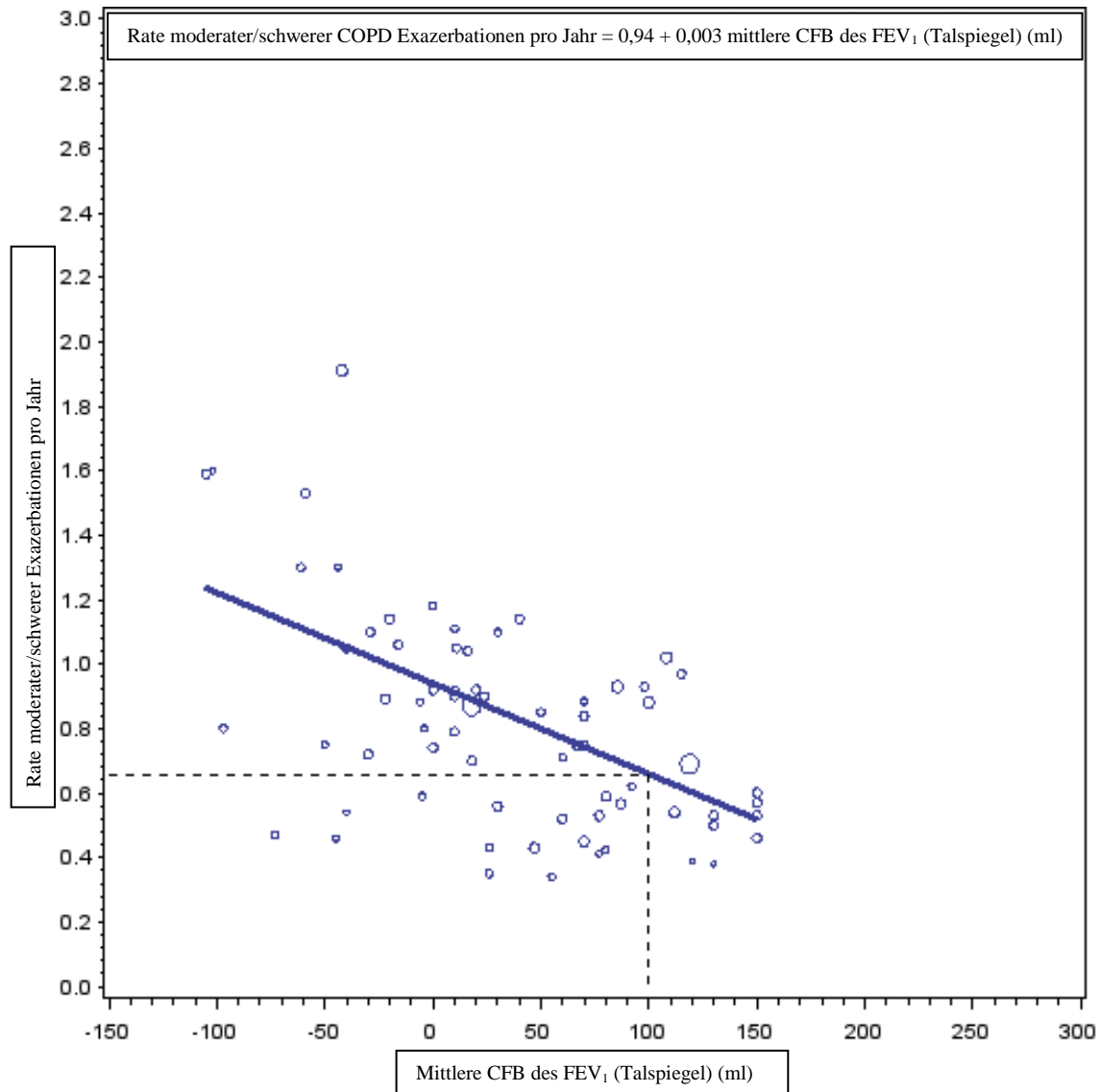


Abbildung 4-202: Blasendiagramm und lineare Regression der Rate moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr auf die CFB des FEV₁ (Talspiegel) (gewichtet) (N = 69)
(Datenquelle: ²³¹Mapi 2014), Kapitel 5)

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Werte für Exazerbationsendpunkte, die einer MCID von 100 ml bzw. einer Änderung von 0 ml des FEV₁ (Talspiegel) entsprechen; sie basieren auf den oben beschriebenen einfachen gewichteten linearen Regressionen.

Tabelle 4-209: Werte für die Exazerbationsinzidenz und -raten, die der etablierten MCID des FEV₁ von 100 ml bzw. einer Änderung des FEV₁ um 0 ml entsprechen, in den einfachen gewichteten Regressionsmodellen der Exazerbationsendpunkte auf FEV₁ (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten)

Y	X	N ¹	y-Wert, der einer CFB des FEV ₁ (Talspiegel) von 100 ml entspricht	y-Wert, der einer CFB des FEV ₁ (Talspiegel) von 0 entspricht
Exazerbationsinzidenz (alle)	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	60	NS	NS
Exazerbationsinzidenz (moderat oder schwer)		78	NS	NS
Exazerbationsinzidenz (schwer)		39	6,47	8,85
COPD Exazerbationsrate (alle)		24	0,49	2,30
COPD Exazerbationsrate (moderat oder schwer)		69	0,66	0,94
Exazerbationsinzidenz (schwer)	CFB der gew. mittl. FEV ₁	15	NS	NS

¹ N ist die Anzahl der Behandlungsgruppen, für die beide Endpunkte x und y zum selben Zeitpunkt verfügbar waren und zur Berechnung der Parameter der linearen Regression von y auf x verwendet wurden

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 5

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Werte für Exazerbationsendpunkte, die einer Änderung der CFB des FEV₁ von 100 ml, also der MCID, bzw. einer Änderung von 0 ml entsprechen, basierend auf den verschiedenen ungewichteten linearen Regressionsgleichungen (einfache ungewichtete lineare Regression und lineare –Regression mit zufälligen Effekten).

Die Ergebnisse aus den Modellen, die die Studie als Zufallseffekt einschließen, führen zu Schätzern für Regressionsparameter, die alle für Regressionen mit dem FEV₁ (Talspiegel) signifikant sind, sogar für die Inzidenz aller COPD Exazerbationen oder die Inzidenz moderater oder schwerer Exazerbationen, die in den einfachen linearen Regressionsmodellen nicht signifikant waren. Zufallseffekt-Modelle zur Regression der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen auf die CFB der FEV₁-AUC_{0-12h} ergaben nicht signifikante Resultate.

Eine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber dem Ausgangswert von 100 ml entspricht einer Inzidenzrate von 51,86% pro Jahr, während ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ (Talspiegel) einem Anstieg der Inzidenzrate pro Jahr von 58,87% entspricht.

Eine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber dem Ausgangswert von 100 ml entspricht einer Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen von 39,26% pro Jahr, während ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ (Talspiegel) einem Anstieg der Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr von 42,71% entspricht.

Eine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber dem Ausgangswert von 100 ml entspricht einer Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen von 6,47% pro Jahr, während ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ einem Anstieg der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr von 8,85% entspricht.

Ähnlich entspricht eine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber dem Ausgangswert von 100 ml einer COPD Exazerbationsrate von 1,39 (alle COPD Exazerbationen) bzw. von 0,67 (moderate oder schwere COPD Exazerbationen) pro Jahr, während ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ (Talspiegel) einem Anstieg der COPD Exazerbationsraten von 2,18 (alle COPD Exazerbationen) bzw. 0,88 (moderate oder schwere COPD Exazerbationen) pro Jahr entspricht.

Tabelle 4-210: Werte für Exazerbationsinzidenzen und -raten, die der etablierten MCID des FEV₁ von 100 ml bzw. einer Änderung des FEV₁ (Talspiegel) um 0 ml entsprechen, in den verschiedenen ungewichteten linearen Regressionsmodellen der Exazerbationsendpunkte auf FEV₁ (für Plots, die mindestens 15 Punkte enthalten)

Y	X	Lineares Regressionsmodell	N	y-Wert, der dem MCID- Wert für x entspricht	y-Wert, der einem Wert von 0 für x entspricht
Exazerbationsinzidenz (alle)	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet Zufallseffekt	60	NS ² 51,86	NS ² 58,87
Exazerbationsinzidenz (moderat oder schwer)	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet Zufallseffekt	78	NS ² 39,26	NS ² 42,71
Exazerbationsinzidenz (schwer)	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet Zufallseffekt	39	5,06 6,24	8,29 7,86
Exazerbationsrate (alle)	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet Zufallseffekt	24	0,65 1,39	2,27 2,18
Exazerbationsrate (moderat oder schwer)	CFB des FEV ₁ (Talspiegel)	Einfach/ungewichtet Zufallseffekt	69	0,63 0,67	0,90 0,88
Exazerbationsinzidenz (schwer)	CFB der gew. mittl. FEV ₁	Einfach/ungewichtet Zufallseffekt	15	NS ² NS ²	NS ² NS ²

¹ N ist die Anzahl der Behandlungsgruppen, für die beide Endpunkte x und y zum selben Zeitpunkt verfügbar waren und zur Berechnung der Parameter der linearen Regression von y auf x verwendet wurden

² Schätzer für Parameter für x nicht signifikant (p-Wert >0,05)

Datenquelle: (²³¹Mapi 2014), Kapitel 5 und 6

4.5.4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse zur FEV₁-Validierung

Bei einer systematischen Literaturrecherche wurden 52 RCTs gefunden, die bei stabiler COPD durchgeführt wurden. Alle klinischen Studien gaben nach 6- und/oder 12-monatigem

Follow-up sowohl Ergebnisse zu Lungenvolumenparametern als auch zu patientenrelevanten Endpunkten an (CFB des SGRQ-Scores, TDI, Exazerbationsinzidenz oder -rate pro Jahr). Diese 52 Studien lieferten Ergebnisse für 163 Behandlungsgruppen, die insgesamt 62.385 Patienten repräsentieren.

Die bei der letzten Bestimmung durchgeführte primäre Analyse mit der CFB des FEV₁ (Talspiegel) und der CFB des SGRQ-Scores zeigt eine starke und signifikante Korrelation r ([95%-KI], n) zwischen diesen Endpunkten von -0,68 [-0,77; -0,57], 111); dies bedeutet, dass ein Anstieg des FEV₁ signifikant mit einer Abnahme des SGRQ-Gesamtscores, also mit einer Verbesserung von Atemwegssymptomen und deren Auswirkungen auf den Alltag assoziiert ist. Zu anderen Zeitpunkten und mit anderen Methoden durchgeführte Sensitivitätsanalysen führten zu ähnlichen Ergebnissen. Hohe Korrelationskoeffizienten ergaben sich auch, wenn eine andere Maßzahl für das FEV₁ verwendet wurde, die CFB des gewichteten mittleren FEV₁ (gewichteter Pearson-Korrelationskoeffizient r [95%-KI] bei der letzten Bestimmung: -0,60 [-0,82; -0,24], $n=22$).

Die Analysen zur Bestimmung der Korrelation zwischen dem FEV₁ (Talspiegel) und der Änderung der Dyspnoe (TDI-Score) ergaben ebenfalls hohe und signifikante Korrelationskoeffizienten, die zeigen, dass Verbesserungen des FEV₁ mit Verbesserungen des Schweregrads der Dyspnoe (Atemnot) assoziiert sind (gewichteter Pearson-Korrelationskoeffizient r [95%-KI] bei der letzten Bestimmung: 0,57 [0,38; 0,71], $n=68$).

Die Analysen zur Beurteilung der Assoziation zwischen FEV₁ (Talspiegel) und COPD Exazerbationen kamen zu variablen Ergebnissen. Für die Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr und die Inzidenz moderater oder schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr ergab sich in einfachen Regressionsmodellen keine Assoziation mit der CFB des FEV₁ (Talspiegel), während sich eine mäßige Korrelation zwischen der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr und der CFB des FEV₁ (Talspiegel) ergab (gewichteter Pearson-Korrelationskoeffizient r [95%-KI] bei der letzten Bestimmung: -0,36 [-0,61; -0,04], $n=37$) ergab; dies zeigt, dass Verbesserungen des FEV₁ mit einer Abnahme der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen pro Jahr assoziiert sind. Weitere Sensitivitätsanalysen auf der Basis von Modellen mit zufälligen Effekten, die die Studie als Zufallseffekt einschlossen, führten für alle 3 untersuchten Endpunkte zu signifikanten Ergebnissen. Die Analyse der Assoziation zwischen dem gewichteten mittleren FEV₁ und der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen, die bei 15 Behandlungsgruppen durchgeführt wurde, führte unabhängig von der verwendeten Methode zu nichtsignifikanten Ergebnissen.

Die Analysen, in denen die Assoziation zwischen den COPD Exazerbationsraten pro Jahr (Anzahl der COPD Exazerbationen pro Patientenjahr) und dem FEV₁ (Talspiegel) beurteilt wurde, zeigten für beide analysierten Raten hohe und signifikante Korrelationskoeffizienten (Rate aller COPD Exazerbationen: -0,69 [-0,85; -0,39], $n=24$; mäßige oder schwere COPD Exazerbationen: -0,57 [-0,71; -0,39], $n=69$); dies zeigt, dass Verbesserungen des FEV₁ mit einer Abnahme der COPD Exazerbationsrate pro Jahr assoziiert sind, und zwar unabhängig davon, ob alle COPD Exazerbationen oder nur moderate oder schwere COPD Exazerbationen betrachtet werden.

Unseres Wissens nach ist dies das erste Mal, das in einer Meta-Analyse eine so deutliche Evidenz für eine Assoziation zwischen einer Änderung des FEV₁ und 3 wichtigen patientenrelevanten Endpunkten für COPD vorgelegt wurde: Atemwegssymptome und ihre Auswirkungen auf das Leben der Patienten (CFB des SGRQ-Scores), Atemnot (TDI-Score) und COPD Exazerbationsraten. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse bestätigen Trends, die in der Studie von Westwood beobachtet wurden (²⁶Westwood et al. 2011), die mit einer kleineren Anzahl klinischer Studien und Endpunkten durchgeführt wurde und in niedrigeren Korrelationskoeffizienten resultierte.

Zu beachten ist, dass die in den Arbeiten von (¹⁰⁸Burzykowski, Molenberghs, Buyse (Hrsg.) 2005) und (¹⁰⁹Molenberghs et al. 2010) beschriebene Methode, auf die der G-BA verweist (²³⁵Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011), aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Daten zu individuellen Patienten in der vorliegenden Studie nicht verwendet werden konnte, so dass diese Ergebnisse daher als bestmögliche Evidenz für die Validierung der Eignung des FEV₁ als Surrogatendpunkt bei stabiler COPD angesehen werden kann.

Ein interessantes Ergebnis dieser Untersuchung (das auch aus der Arbeit von (²⁶Westwood et al. 2011) hervorgeht) ist, dass ein Fehlen einer Änderung des FEV₁ mit einer Verbesserung des SGRQ-Scores (Achsenabschnitt =-2,72 für die gewichtete einfache Regression bei der letzten Bestimmung) und des TDI-Scores (Achsenabschnitt =1,28 für die gewichtete Analyse bei der letzten Bestimmung) assoziiert ist. Auch die MCID des FEV₁ stellt offenbar eine größere Änderung dar als die MCID des SGRQ- oder TDI-Scores. In der Tat entspricht eine Änderung des FEV₁ (Talspiegel) von 100 ml einer CFB des SGRQ-Scores von -5,89 und einem TDI-Score von 1,88 im Vergleich zu den etablierten MCIDs von -4 und 1 für SGRQ bzw. TDI (Ergebnisse aus einfachen gewichteten Regressionsmodellen). Umgekehrt entspricht eine Verbesserung des SGRQ-Scores von -4 einer Verbesserung des FEV₁ (Talspiegel) von 40,35 ml (Ergebnis aus einem einfachen gewichteten Regressionsmodell bei der letzten Bestimmung). Schwerer zu verstehen ist die Verschlechterung des gewichteten mittleren FEV₁, die der MCID des SGRQ-Scores entspricht (Mittelwert der CFB der gewichteten mittleren FEV₁, der im einfachen gewichteten Regressionsmodell einer CFB des SGRQ-Scores von -4 bei der letzten Bestimmung entspricht =-9,76 ml). Dasselbe gilt für die Verschlechterung des FEV₁ (Talspiegel), die dem MCID-Wert im TDI entspricht (Mittelwert der CFB des FEV₁ (Talspiegel), der im einfachen gewichteten Regressionsmodell einer Änderung des TDI-Scores von +1 bei der letzten Bestimmung entspricht =-47,93 ml).

Eine solche Verschiebung, bei der signifikante Änderungen bei patientenrelevanten Endpunkten (Änderungen, die über der MCID liegen) mit „subklinischen“ Änderungen assoziiert sind, wird häufig beobachtet. Ein wichtiger Faktor, der zu diesem Phänomen beiträgt, ist der so genannte Hawthorne- oder Pygmalion-Effekt. Dieser besagt, dass der Wunsch der Patienten, die Erwartungen ihres Arztes oder des Studiensponsors zu erfüllen, dazu führt, dass Patienten die Ausprägung von Symptomen und deren Auswirkungen bei Einschluss in eine Studie eher übertrieben angeben, während sie beim Follow-up heruntergespielt wird (²³⁶Berthelot et al. 2011) so dass sich im zeitlichen Verlauf eine optimistische Änderung ergibt. Da dieser Faktor sowohl in aktiv behandelten Armen als auch

in Placebo-Armen beobachtet wird, ergeben sich daraus keine Konsequenzen für den Vergleich von Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse liefern wichtige Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen FEV_1 , dem etablierten primären Endpunkt in klinischen Studien bei COPD, und patientenrelevanten Endpunkten, nämlich dem SGRQ, einem Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands, dem TDI zur Bewertung der Dyspnoe und der COPD Exazerbationsrate pro Jahr. Das Signifikanzniveau und die Größenordnung der Korrelationskoeffizienten zwischen dem FEV_1 und diesen patientenrelevanten Endpunkten liefern eine Evidenz dafür, dass das FEV_1 als valider Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte bei COPD betrachtet werden kann.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-211: Liste der eingeschlossenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien- bezeichnung	Datenquellen		
	Studienbericht	Publikation ^a	Studienregistereinträge
DB 2113360	(³⁴ GlaxoSmithKline 2012)	-	Clinicaltrials.gov: NCT01316900 (⁴¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2010-021800-72) (⁴² EU Clinical Trials Register. 2014) PharmNet.Bund: Pharmnet EU-CTR (2010- 021800-72) (⁴³ PharmNet.Bund 2012) ICTRP Search Portal: who_NCT01316900 (⁴⁴ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) who_EU-CTR (2010- 021800-72) (⁴⁵ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)
DB 2113374	(³⁵ GlaxoSmithKline 2012)	-	Clinicaltrials.gov: NCT01316913 (⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2014) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2010-021802-39) (⁴⁷ EU Clinical Trials Register. 2014) PharmNet.Bund: Pharmnet EU-CTR (2010- 021802-39) (⁴⁸ PharmNet.Bund 2012) ICTRP Search Portal: who_NCT01316913 (⁴⁹ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) who_EU-CTR (2010- 021802-39) (⁵⁰ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012)

Studien- bezeichnung	Datenquellen		
	Studienbericht	Publikation ^a	Studienregistereinträge
ZEP 117115	(³² GlaxoSmithKline 2013)	-	Clinicaltrials.gov: NCT01777334 (⁵¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU Clinical Trials Register: EU-CTR (2012-003973-24) (⁵² EU Clinical Trials Register. 2013) ICTRP Search Portal: who_NCT01777334 (⁵³ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) who_EU-CTR (2012- 003973-24) (⁵⁴ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014)
a: Der Stand der Information für die Zitate der bibliographischen Literaturrecherche ist der 19.04.2014, das Datum der Recherche. Im Mai 2014 wurden die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 publiziert (⁵⁵ Decramer et al. 2014)			

Tabelle 4-212: Liste der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich mit QVA

Studien- bezeichnung	Datenquellen		
	Studienbericht	Publikation ^a	Studienregistereinträge ClinicalTrials.gov/ EU Clinical Trials Registry (CTR)
Donohue 2013 (DB2113373)	(¹⁰⁶ GlaxoSmithKline 2012)	(⁶² Donohue et al. 2013; ⁶³ Donohue et al. 2013)	NCT01313650 (⁹¹ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2010-023349-32) (⁹² EU Clinical Trials Register. 2011)
DB2113374	(³⁵ GlaxoSmithKline 2012)	(⁶¹ Decramer et al. 2013)	NCT01316913 (⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2014) EU-CTR (2010-021802-39) (⁴⁷ EU Clinical Trials Register. 2014)
DB2113360	(³⁴ GlaxoSmithKline 2012)	(⁶⁰ Anzueto et al. 2013)	NCT01316900 (⁴¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2010-021800-72) (⁴² EU Clinical Trials Register. 2014)
ZEP117115	(³² GlaxoSmithKline 2013)	-	NCT01777334 (⁵¹ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2012-003973-24) (⁵² EU Clinical Trials Register. 2013)
Wedzicha 2013 SPARK	-	(⁶⁴ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁵ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁶ Wedzicha et al. 2013; ⁶⁷ Decramer et al. 2013; ⁶⁸ Decramer et al. 2013; ⁶⁹ Ficker et al. 2013; ⁷⁰ Decramer et al. 2013; ⁷¹ Ficker et al. 2013; ⁷² Wedzicha et al. 2013; ⁷³ Wedzicha et al. 2013; ⁷⁴ Ficker et al. 2014; ⁷⁵ Wedzicha et al. 2014; ⁷⁶ Wedzicha et al. 2014)	NCT01120691 (⁹⁵ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-013256-69) (⁹⁶ EU Clinical Trials Register. 2010)
Dahl 2013 ENLIGHTEN	-	(⁷⁷ Dahl et al. 2012; ⁷⁸ Dahl et al. 2013; ⁷⁹ Dahl et al. 2012)	NCT01120717 (⁹³ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-013235-38) (⁹⁴ EU Clinical Trials Register. 2010)

Studien- bezeichnung	Datenquellen		
	Studienbericht	Publikation ^a	Studienregistereinträge ClinicalTrials.gov/ EU Clinical Trials Registry (CTR)
Bateman 2013 SHINE	-	(⁸⁰ Bateman et al. 2012; ⁸¹ Frith et al. 2013; ⁸² Bateman et al. 2012; ⁸³ Barnes et al. 2012; ⁸⁴ Frith et al. 2013; ⁸⁵ Bateman et al. 2013; ⁸⁶ Welte et al. 2013; ⁸⁷ Bateman et al. 2013; ⁸⁸ Chapman et al. 2013; ⁸⁹ Chapman et al. 2013; ⁹⁰ Chapman et al. 2014)	NCT01202188 (⁹⁷ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-017772-25) (⁹⁸ EU Clinical Trials Register. 2010)
a: Der Stand der Information für die Zitate der bibliographischen Literaturrecherche ist der 16.04.2014, das Datum der Recherche. Im Mai 2014 wurden die Ergebnisse der Studien DB2113360 und DB2113374 publiziert (⁵⁵ Decramer et al. 2014)			

Tabelle 4-213: Liste der eingeschlossenen Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes FEV₁ (sortiert nach Publikationsdatum)

Studienbezeichnung	Datenquellen	
	Studienbericht/Publication	Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov)
Celli 2014	(¹⁷³ GSK Clinical Study Register 2014; ²³⁷ Celli et al. 2014)162	NCT01313637 (²³⁸ ClinicalTrials.gov 2014)
Abrahams 2013	(¹⁷⁴ Abrahams et al. 2013)	
Bateman 2013 SHINE	(¹⁷⁵ Bateman et al. 2013)	
Decramer 2013 INVIGORATE	(¹⁷⁶ Decramer et al. 2013)	
Donohue 2013	(⁶² Donohue et al. 2013)	NCT01313650 (⁹¹ ClinicalTrials.gov 2014)
Dransfield 2013 (Studie 1)	(¹⁷⁷ Dransfield et al. 2013)	NCT01009463 (²³⁹ ClinicalTrials.gov 2013)
Dransfield 2013 (Studie 2)	(¹⁷⁷ Dransfield et al. 2013)	NCT00168844 (²⁴⁰ ClinicalTrials.gov 2014)
D'Urzo 2013	(¹⁷⁸ D'Urzo et al. 2013)	
Gelb 2013	(¹⁷⁹ Gelb et al. 2013)	
Kerwin 2013	(¹⁸⁰ Kerwin et al. 2013)	NCT01053988 (²⁴¹ ClinicalTrials.gov 2013)
Martinez 2013	(¹⁸¹ Martinez et al. 2013)	NCT01054885 (²⁴² ClinicalTrials.gov 2013)
Wedzicha 2013 SPARK	(¹⁸² Wedzicha et al. 2013)	NCT01120691 (²⁴³ ClinicalTrials.gov 2013) EU-CTR (2009-013256-69) (⁹⁶ EU Clinical Trials Register. 2010)
Doherty 2012	(¹⁸³ Doherty et al. 2012)	
Hanania 2012	(¹⁸⁴ Hanania et al. 2012)	NCT00784550 (²⁴⁴ ClinicalTrials.gov 2012)
Jones 2012 ATTAIN	(¹⁸⁵ Jones et al. 2012)	
Kerwin 2012 GLOW 2	(¹⁸⁶ Kerwin et al. 2012)	
Sharafkhaneh 2012	(¹⁸⁷ Sharafkhaneh et al. 2012)	
Tashkin 2012	(¹⁸⁸ Tashkin et al. 2012)	
Vogelmeier 2012 UMINATE	(¹⁸⁹ Vogelmeier et al. 2013)	
Chapman 2011	(¹⁹⁰ Chapman et al. 2011)	
D'Urzo 2011 GLOW 1	(¹⁹¹ D'Urzo et al. 2011)	
Jones 2011	(¹⁹² Jones et al. 2011)	

Studienbezeichnung	Datenquellen	
	Studienbericht/Publication	Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov)
ACCLAIM/COPD I		
Jones 2011 ACCLAIM/COPD II	(¹⁹² Jones et al. 2011)	
Bateman 2010a	(¹⁹³ Bateman et al. 2010)	
Bateman 2010b	(¹⁹⁴ Bateman et al. 2010)	
Calverley 2010	(¹⁹⁵ Calverley et al. 2010)	
Dahl 2010 INVOLVE	(¹⁹⁶ Dahl et al. 2010)	
Donohue 2010 INHANCE	(¹⁹⁷ Donohue et al. 2010)	
Hanania 2010	(¹⁹⁸ Hanania et al. 2011)	
Anzueto 2009	(¹⁹⁹ GSK Clinical Study Register 2013; ²⁰⁰ Anzueto et al. 2009)	NCT00115492 (²⁴⁵ ClinicalTrials.gov 2013)
Rennard 2009	(²⁰¹ Rennard et al. 2009)	
Donohue 2008	(²⁰² Donohue et al. 2008)	
Ferguson 2008	(²⁰³ GSK Clinical Study Register 2013; ²⁰⁴ Ferguson et al. 2008)	NCT00144911 (²⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2013)
Tashkin 2008	(²⁰⁵ Astra Zeneca 2006; ²⁰⁶ Tashkin et al. 2008)	
Tashkin 2008 UPLIFT	(²⁰⁷ Tashkin et al. 2008)	
Tonnel 2008 TIPHON	(²⁰⁸ Tonnel et al. 2008)	
Aaron 2007	(²⁰⁹ Aaron et al. 2007)	
Chan 2007 SAFE	(²¹⁰ Boehringer Ingelheim Internation GmbH 2005; ²¹¹ Chan et al. 2007)	
Stockley 2006	(²¹² GSK Clinical Study Register 2005; ²¹³ Stockley et al. 2006)	
SCO100470	(²¹⁴ GSK Clinical Study Register 2014)	
SLMF 4010	(²¹⁵ GSK Clinical Study Register 2014)	
Wouters 2005 COSMIC	(²¹⁶ Wouters et al. 2005)	
Brusasco 2003	(²¹⁷ Brusasco et al. 2006)	
Calverley 2003 TRISTAN	(²¹⁸ GSK Clinical Study Register 2005; ²¹⁹ Calverley et al. 2003)	
Dal Negro 2003	(²²⁰ Dal Negro et al. 2003)	

Studienbezeichnung	Datenquellen	
	Studienbericht/Publikation	Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov)
Hanania 2003	(²²¹ GSK Clinical Study Register 2014; ²²² Hanania et al. 2003)	
Casaburi 2002	(²²³ Casaburi et al. 2002)	
Chapman 2002	(²²⁴ GSK Clinical Study Register 2008; ²²⁵ Chapman et al. 2001)	
Donohue 2002	(²²⁶ Donohue et al. 2002)	
Mahler 2002	(²²⁷ GSK Clinical Study Register 2014; ²²⁸ Mahler et al. 2002)	
Rossi 2002	(²²⁹ Rossi et al. 2002)	
Vincken 2002	(¹⁹⁰ Chapman et al. 2011)	

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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.

Referenzliste

1. European Medicines Agency (EMA) 20-2-2014, "Summary of opinion (initial authorisation) - Anoro umeclidinium bromide/vilanterol"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002751/WC500161956.pdf (eingesehen am 7-5-2014)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenat in der Fixkombination zur Behandlung der COPD.* (eingesehen am 9-4-2014)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Schreiben zur Beratungsanforderung vom 20.12.2013*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 5-2-2014)
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 4-11-2008, "Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag"
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a07_01_fixe_kombinationen_aus_kortikosteroiden_und_lang_wirksamen_beta_2_rezeptor_agoniste

n zur inhalativen anwendung bei patienten mit asthma bronchiale erganzungsauftrag.1114.html (eingesehen am 25-9-2013)

5. Cazzola, M., MacNee, W., Martinez, F. J., Rabe, K. F., Franciosi, L. G., Barnes, P. J., Brusasco, V., Burge, P. S., Calverley, P. M. A., Celli, B. R. 2008, "Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers", *European Respiratory Journal*, vol. 31, no. 2, pp. 416-469.
6. Jones, P. W., Beeh, K. M., Chapman, K. R., Decramer, M., Mahler, D. A., Wedzicha, J. A. 2014, "Minimal Clinically Important Differences in Pharmacological Trials", *American journal of respiratory and critical care medicine* no. ja.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "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 – Indacaterol/Glycopyrronium"
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081.pdf (eingesehen am 9-5-2014)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-3-2013, "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 – Aclidiniumbromid "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf (eingesehen am 15-5-2014)
9. Hsu, K. Y., Lin, J. R., Lin, M. S., Chen, W., Chen, Y. J., Yan, Y. H. 2013, "The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Singapore medical journal*, vol. 54, no. 6, pp. 321-327.
10. GlaxoSmithKline 2012, *Reporting and Analysis Plan for DB2113361, DB2113373, DB2113360 and DB2113374: Phase III Efficacy and Safety Studies of GSK573719 (umeclidinium)/GW642444 (vilanterol) Inhalation Powder Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (db2113360.rap)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 11-12-2012)
11. GlaxoSmithKline 2012, *Reporting and Analysis Plan for DB2113361, DB2113373, DB2113360 and DB2113374: Phase III Efficacy and Safety Studies of GSK573719 (umeclidinium)/GW642444 (vilanterol) Inhalation Powder Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (db2113374.rap)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 11-12-2012)
12. GlaxoSmithKline 2013, *Reporting and Analysis Plan for ZEP117115: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ZEP117115_RAP)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 22-10-2013)

13. Mahler, D. A., Witek Jr, T. J. 2005, "The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 99-103.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, *Niederschrift gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-010 (Geratungsgespräch am 16.05.2014)*. (eingesehen am 22-6-2012)
15. European Medicines Agency (EMA) 21-6-2012, "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf (eingesehen am 30-4-2014)
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-6-2012, "Tiotropiumbromid bei COPD - IQWiG-Berichte Nr. 137"
https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf (eingesehen am 19-12-2013)
17. European Medicines Agency (EMA) 2010, *Follow-Up Scientific Advice GSK 573719/GW642444*, European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 19-4-0211)
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 12-2-2014, "IQWiG-Berichte Nr. 205 - Indacaterol/Glycopyrronium Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V"
https://www.iqwig.de/download/A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (eingesehen am 21-5-2014)
19. Leidy, N. K., Wyrwich, K. W. 2005, "Bridging the gap: using triangulation methodology to estimate minimal clinically important differences (MCIDs)", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 157-165.
20. Mahler, D. A., Weinberg, D. H., Wells, C. K., Feinstein, A. R. 1984, "The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes", *Chest*, vol. 85, no. 6, pp. 751-758.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "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 – Indacaterol/Glycopyrronium"
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_TrG.pdf (eingesehen am 9-5-2014)
22. Jones, P. W., Nadeau, G., Small, M., Adamek, L. 2013, "Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations", *Respiratory medicine*.

23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014, "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease"
<http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
(eingesehen am 27-1-2014)
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-065 (Umeclidiniumbromid/Vilanterol) (Beratungsgespräche am 02.10.2013)*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 11-12-2013)
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 21-12-2012, "IQWiG-Berichte Nr. 148 - Acridiniumbromid-Nutzenbewertung"
(eingesehen am 22-1-2014)
26. Westwood, M., Bourbeau, J., Jones, P. W., Cerulli, A., Capkun-Niggli, G., Worthy, G. 2011, "Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review", *Respir Res*, vol. 12, p. 40.
27. Jones, P. W., Donohue, J. F., Nedelman, J., Pascoe, S., Pinault, G., Lassen, C. 2011, "Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis", *Respir Res*, vol. 12, p. 161.
28. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., Littlejohns, P. 1992, "A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire", *American Review of Respiratory Disease*, vol. 145, no. 6, pp. 1321-1327.
29. GlaxoSmithKline 2013, *Protocol DB2_ADDANAL, Population ITT: Table 520.1 - Statistical Analysis of Trough FEV1 (L) by Age Subgroup (<65, >=65 years) (Study DB211360)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 7-4-2014)
30. GlaxoSmithKline 2013, *Protocol DB2_ADDANAL, Population Intent-to-treat: Table 520.108 - Statistical Analysis of Trough FEV1 (L) by Age Subgroup (<65, >=65 years) (Study DB2113374)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 7-4-2014)
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 28-11-2013, "Allgemeine Methoden Version 4.1"
https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine_methoden.3020.html
(eingesehen am 19-2-2014)
32. GlaxoSmithKline 2013, *Investigator Signature Page: Study Title - A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 11-12-2013)

33. GlaxoSmithKline 2012, *Integrated Summary of Efficacy (Module 5.3.5.3.)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 27-6-2013)
34. GlaxoSmithKline 2012, *A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD (db2113360)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 11-12-2012)
35. GlaxoSmithKline 2012, *A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD (db2113374)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 11-12-2012)
36. Paget, M.-A., Chuang-Stein, C., Fletcher, C., Reid, C. 2011, "Subgroup analyses of clinical effectiveness to support health technology assessments", *Pharmaceutical statistics*, vol. 10, no. 6, pp. 532-538.
37. European Medicines Agency (EMA) 23-1-2014, "Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf (eingesehen am 17-4-2014)
38. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. 1997, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials", *Journal of clinical epidemiology*, vol. 50, no. 6, pp. 683-691.
39. GlaxoSmithKline & Mapi 2014, *UMEC VI vs QVA149 - Datafiles in STATA*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 25-4-2014)
40. GlaxoSmithKline & Mapi 2014, *Evidence Synthesis of UMEC/VI and comparators in COPD (GK14290-1) - Meta analysis and Indirect Treatment Comparison (ITC) of UMEC/VI vs. QVA149*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 25-4-2014)
41. ClinicalTrials.gov 19-12-2013, "24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01316900)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316900> (eingesehen am 12-5-2014)
42. EU Clinical Trials Register. 2014, "DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD (EudraCT 2010-021800-72)"
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021800-72> (eingesehen am 12-5-2014)
43. PharmNet.Bund 11-4-2012, "2010-021800-72 DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD"
<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-d...> (eingesehen am 22-4-2012)
44. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 17-10-2012, " DB2113360: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444

With GW642444 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With COPD (NCT01316900)"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01316900> (eingesehen am 26-5-2014)

45. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-11-2012,"DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 (and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A (EUCTR2010-021800-72-DE))"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021800-72-DE> (eingesehen am 26-5-2014)

46. ClinicalTrials.gov 9-1-2014,"24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01316913)"

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01316913?term=NCT01316913&rank=1> (eingesehen am 12-5-2014)

47. EU Clinical Trials Register. 2014,"A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD (EudraCT 2010-021802-39)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021802-39> (eingesehen am 12-5-2014)

48. PharmNet.Bund 4-4-2012,"2010-021802-39 A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD"

<https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-d...> (eingesehen am 22-4-2014)

49. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 17-10-2012,"DB2113374: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT 01316913)"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01316913> (eingesehen am 26-5-2014)

50. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 3-12-2012,"A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A (EUCTR2010-021802-39-DE)"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021802-39-DE> (eingesehen am 26-5-2014)

51. ClinicalTrials.gov 7-11-2013,"The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD. (NCT01777334)"

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01777334?term=NCT01777334&rank=1>
(eingesehen am 12-5-2014)

52. EU Clinical Trials Register. 22-1-2013, "A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonar... (EudraCT 2012-003973-24)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003973-24> (eingesehen am 12-5-2014)

53. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 3-2-2014, "A Multicenter, Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over 24 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (NCT01777334)"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT017773341> (eingesehen am 20-4-2014)

54. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 27-1-2014, "A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (EUCTR2012-003973-24-HU)"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-003973-24-HU>
(eingesehen am 26-5-2014)

55. Decramer, M., Anzueto, A., Kerwin, E., Kaelin, T., Richard, N., Crater, G., Tabberer, M., Harris, S., Church, A. 2014, "Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials", *Lancet Respir Med*, vol. 2, no. 6, pp. 472-486.

56. GlaxoSmithKline 2013, *Protocol DB2_ADDANAL, Population Intent-to-treat: Table 520.215 - Statistical Analysis of Trough FEV1 (L) by Age Subgroup (<65, >= 65 years) (Study ZEP117115)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 4-4-2014)

57. GlaxoSmithKline 2013, *Protocol DB2_ADDANAL Population Intent-to-treat: Table 530.01 - Summary and Analysis of On-treatment Adverse Events - Odds Ratio (Study DB2113360)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 7-4-2014)

58. GlaxoSmithKline 2013, *Protocol DB2_ADDANAL Population Intent-to-treat: Table 530.32 Summary and Analysis of On-treatment Adverse Events - Odds Ratio (Study DB2113374)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 7-4-2014)

59. GlaxoSmithKline 2013, *Protocol DB2_ADDANAL, Population Intent-to-treat: Table 530.63 - Summary and Analysis of On-treatment Adverse Events - Odds Ratio (Study ZEP117115)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 4-4-2014)

60. Anzueto, A., Decramer, M., Kaelin, T., Richard, N., Tabberer, M., Harris, S., Church, A. 2013, "The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A4268.
61. Decramer, M., Anzueto, A., Kerwin, E., Richard, N., Crater, G., Tabberer, M., Harris, S., Church, A. 2013, "Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with umeclidinium or tiotropium in COPD", *23rd European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spain* pp. 7-11.
62. Donohue, J. F., Maleki-Yazdi, M. R., Kilbride, S., Mehta, R., Kalberg, C., Church, A. 2013, "Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 10, pp. 1538-1546.
63. Donohue, J. F., Maleki-Yazdi, M. R., Kilbride, S., Mehta, R., Kalberg, C. J., Church, A. 2013, "Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD: a randomized, placebo-controlled, 24-week study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A4275.
64. Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J. H., Niewoehner, D. E., Sandstrom, T., Taylor, A. F., D'Andrea, P., Arrasate, C., Chen, H., Banerji, D. 2013, "Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study (incl. Supplementary Appendix)", *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 1, no. 3, pp. 199-209.
65. Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J. H., Niewoehner, D., Sandström, T., Fowler, T. A. 2013, "Dual bronchodilation with once-daily QVA149 reduces exacerbations, improves lung function and health status versus glycopyrronium and tiotropium in severe-to-very severe COPD patients: The SPARK study [Abstract] (181)", *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept.7.11., Barcelona., Spain*, vol. 42, p. 3s.
66. Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J., Niewoehner, D. E., Sandstrom, T., Fowler, T. A. 2013, "Efficacy and safety of QVA149 versus glycopyrronium and tiotropium in severe to very severe COPD: the Spark study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A2429.
67. Decramer, M., Wedzicha, J. A., Sandstrom, T., Niewoehner, D., Fowler, T. A., D'Andrea, P. 2013, "Safety and tolerability of QVA149, glycopyrronium and tiotropium in patients with severe to very severe COPD: the Spark study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A1479.
68. Decramer, M., Wedzicha, J. A., Ficker, J. H., Fowler, T. A., D'Andrea, P., Arrasate, C. 2013, "Once-daily QVA149 reduces exacerbations and improves health status in comparison with glycopyrronium and tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study [Abstract] (P756)", *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept.7.11., Barcelona., Spain*, vol. 42, p. 143s.

69. Ficker, J. H., Wedzicha, J. A., Decramer, M., Fowler, T. A., D'Andrea, P., Arrasate, C. 2013, "QVA149 improves lung function and reduces exacerbations compared to tiotropium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study [Abstract] (P3639)", *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept.7.11., Barcelona., Spain*, vol. 42, p. 751s.
70. Decramer, M., Wedzicha, J. A., Ficker, J., Fowler, T. A., D'Andrea, P., Arrasate, C. 2013, "Once-daily QVA149 improves health-related quality of life in patients with severe to very severe COPD: the Spark study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A4257.
71. Ficker, J. H., Wedzicha, J. A., Decramer, M., Fowler, T. A., D'Andrea, P., Arrasate, C. 2013, "QVA149 reduces COPD exacerbation rate in various subgroups of patients: The SPARK study [Abstract] (182)", *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept.7.11., Barcelona., Spain*, vol. 42, p. 3s.
72. Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J., Fowler, T. A., D'Andrea, P., Arrasate, C. 2013, "Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: the Spark study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A2428.
73. Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J. H., Fowlertaylor, A., D'Andrea, P., Arrasate, C., Chen, H., Banerji, D. 2013, "Glycopyrronium and tiotropium demonstrate similar improvements in lung function and reductions in exacerbations in severe-to-very severe COPD: The spark study (OS215)", *Respirology.Conference: 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Yokohama Japan.Conference Start: 20131111 Conference End: 20131114.Conference Publication: (var.pagings)*, vol. 18, no. pp 69, p. November.
74. Ficker, J., Wedzicha, J., FowlerTaylor, A., D'Andrea, P., Arrasate, C., Chen, H., Banerji, D. 2014, "QVA149 Improves Lung Function and Reduces Exacerbations Compared With Tiotropium in Patients With Severe-to-Very Severe COPD: The SPARK Study", *Chest*, vol. 145, no. 3 Suppl, p. 410A.
75. Wedzicha, J., Ficker, J., FowlerTaylor, A., D'Andrea, P., Arrasate, C., Chen, H., Banerji, D. 2014, "Once-Daily QVA149 Reduces Exacerbations and Improves Health Status in Comparison With Glycopyrronium and Tiotropium in Patients With Severe-to-Very Severe COPD: The SPARK Study", *Chest*, vol. 145, no. 3 Suppl, p. 427A.
76. Wedzicha, J., Ficker, J., Niewohner, D., Sandstr+Âm, T., FowlerTaylor, A., Banerji, D. 2014, "Dual Bronchodilation With Once-Daily QVA149 Reduces Exacerbations, Improves Lung Function and Health Status Versus Glycopyrronium and Tiotropium in Severe-to-Very Severe COPD Patients: The SPARK Study", *Chest*, vol. 145, no. 3 Suppl, p. 406A.
77. Dahl, R., Chapman, K., Rudolf, M., Mehta, R., Kho, P., Alagappan, V. 2012, "QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The ENLIGHTEN study [Abstract]",

European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna., Austria., September.1.5., vol. 40, p. 529s.

78. Dahl, R., Chapman, K. R., Rudolf, M., Mehta, R., Kho, P., Alagappan, V. K., Chen, H., Banerji, D. 2013, "Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 10, pp. 1558-1567.
79. Dahl, R., Chapman, K., Rudolf, M., Mehta, R., Kho, P., Alagappan, V., Berhane, I., Chen, H., Banerji, D. 2012, "P190 QVA149 Once Daily Provides Significant Improvements in Lung Function Over 1 Year in Patients with COPD: The Enlighten Study", *Thorax*, vol. 67, no. Suppl 2, p. A146-A147.
80. Bateman, E., Ferguson, G. T., Barnes, N., Gallagher, N. 2012, "Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the SHINE study", *Eur Respir J*, vol. 40.
81. Frith, P., Thompson, P., Wark, P., Lindstrom, S., & Bateman, E. "BENEFITS OF DUAL BRONCHODILATION WITH QVA149 ONCE DAILY VERSUS PLACEBO, INDACATEROL, NVA237 AND TIOTROPIUM IN PATIENTS WITH COPD: THE SHINE STUDY", WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, p. 20.
82. Bateman, E., Hashimoto, S., Gallagher, N., Green, Y., Horton, R., Henley, M., Banerji, D. 2012, "P193 Glycopyrronium once daily provides rapid and sustained bronchodilation and is well tolerated in patients with COPD: the SHINE study", *Thorax*, vol. 67, no. Suppl 2, p. A148-A149.
83. Barnes, N., Bateman, E., Gallagher, N., Green, Y., Horton, R., Henley, M., Banerji, D. 2012, "P192 QVA149 once daily provides superior bronchodilation versus indacaterol, glycopyrronium, tiotropium and placebo: the SHINE study", *Thorax*, vol. 67, no. Suppl 2, p. A147-A148.
84. Frith, P., Thompson, P., Wark, P., Lindstrom, S., Bateman, E. 2013, "Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The shine study", *Respirology.Conference: 2013 Annual Scientific Meetings of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australian and New Zealand Society of Respiratory Science Darwin, NT Australia.Conference Start: 20130322 Conference End: 20130327.Conf*, vol. 18, no. pp 20, p. April.
85. Bateman, E. D., Welte, T., Hashimoto, S., Gallagher, N., Green, Y., Horton, R. 2013, "Dual bronchodilation with once-daily QVA149 provides superior bronchodilation compared to its mono-components and tiotropium in all subgroups of patients with COPD: the SHINE study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A4263.
86. Welte, T., Barnes, N., Nagase, T., Gallagher, N., Green, Y., Horton, R. 2013, "QVA149 once daily is safe and well tolerated in patients with COPD: The SHINE

- Study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A1478.
87. Bateman, E. D., Ferguson, G. T., Barnes, N., Gallagher, N., Green, Y., Henley, M., Banerji, D. 2013, "Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study", *European Respiratory Journal*, vol. 42, no. 6, pp. 1484-1494.
88. Chapman, K. R., Bateman, E. D., Gallagher, N., Hu, H., Kim, H. J., Banerji, D. 2013, "Once-daily QVA149 improves lung function, dyspnea and health status regardless of disease severity and prior medications: The shine study (OS100)", *Respirology.Conference: 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Yokohama Japan.Conference Start: 20131111 Conference End: 20131114.Conference Publication: (var.pagings)*, vol. 18, no. pp 31, p. November.
89. Chapman, K. R., Bateman, E. D., Gallagher, N., Hu, H., Banerji, D. 2013, "QVA149 once daily improves lung function, dyspnoea and health status independent of prior medications and disease severity: The SHINE study (P234)", *Thorax.Conference: British Thoracic Society Winter Meeting 2013 Westminster United Kingdom.Conference Start: 20131204 Conference End: 20131206.Conference Publication: (var.pagings)*, vol. 68, no. pp A182-A183, p. December.
90. Chapman, K., Bateman, E., Gallagher, N., Hu, H., Banerji, D. 2014, "Once-Daily QVA149 Improves Lung Function, Dyspnea, and Health Status Independent of Disease Severity and Prior Medications: The SHINE Study", *Chest*, vol. 145, no. 3 Suppl, p. 401A.
91. ClinicalTrials.gov 16-1-2014, "A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD (DB2113373) (NCT01313650)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01313650> (eingesehen am 12-5-2014)
92. EU Clinical Trials Register. 26-5-2011, "A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N... (EudraCT 2010-023349-32)"
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023349-32> (eingesehen am 12-5-2014)
93. ClinicalTrials.gov 28-1-2013, "A Study to Assess the Long-term Safety of QVA149 (ENLIGHTEN) (NCT01120717)"
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120717?term=NCT01120717&rank=1> (eingesehen am 12-5-2014)
94. EU Clinical Trials Register. 25-3-2010, "A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study, to assess the long term safety of 52 weeks treatment with QVA149 (110ig indacaterol / 50mcg glycopyrrolate) in patients with moderat... (EudraCT 2009-013235-38)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013235-38> (eingesehen am 12-5-2014)

95. ClinicalTrials.gov 29-10-2013, "Effect of QVA149 Versus NVA237 and Tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD) Exacerbations (SPARK) (NCT01120691)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01120691> (eingesehen am 12-5-2014)

96. EU Clinical Trials Register. 13-4-2010, "A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 ìg o.d.) vs NVA237 (50 mcg o.d.) and open-label tiotropi... (EudraCT 2009-013256-69)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013256-69> (eingesehen am 12-5-2014)

97. ClinicalTrials.gov 26-8-2013, "A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily (q.d.) QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE) (NCT01202188)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01202188> (eingesehen am 12-5-2014)

98. EU Clinical Trials Register. 11-10-2010, "A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 ìg q.d.... (EudraCT 2009-017772-25)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017772-25> (eingesehen am 12-5-2014)

99. ClinicalTrials.gov 16-1-2014, "Comparison of Long-term Safety of the Combination Product QVA149A Against Placebo and Standard of Care Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation (GLISTEN) (NCT01610037)"

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610037?term=NCT01610037&rank=1> (eingesehen am 12-5-2014)

100. EU Clinical Trials Register. 16-8-2012, "A placebo and active controlled study to assess the long-term safety of once daily QVA149 for 52 weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with moderate to severe airflow limit...(EudraCT 2012-002057-38)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002057-38> (eingesehen am 5-6-2014)

101. ClinicalTrials.gov 27-3-2014, "The Effect of QVA149 on Health Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (QUANTIFY) (NCT01574651)"

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01574651?term=NCT01574651&rank=1> (eingesehen am 12-5-2014)

102. EU Clinical Trials Register. 27-3-2012,"A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 ig q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulm... (EudraCT 2011-004870-26)"
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004870-26> (eingesehen am 12-5-2014)
103. ClinicalTrials.gov 13-1-2014,"A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation (NCT01682863)"
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682863?term=NCT01682863&rank=1>
(eingesehen am 12-5-2014)
104. EU Clinical Trials Register. 26-11-2012,"A multi-center, randomized, double-blind, 52-week study to assess the safety of QVA149 compared to QAB149 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who have moderate to severe a... (EudraCT 2012-001998-93)"
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001998-93> (eingesehen am 12-5-2014)
105. ClinicalTrials.gov 3-4-2014,"A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD (NCT01636713)"
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01636713?term=NCT01636713&rank=1>
(eingesehen am 12-5-2014)
106. GlaxoSmithKline 2012, *A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Clinical Study Report/DB2113373)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 11-12-2012)
107. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012,"Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (Langfassung)"
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf> (eingesehen am 24-2-2012)
108. Burzykowski, Tomasz, Molenberghs, Geert, Buyse, Marc (Hrsg.) 2005, *The evaluation of surrogate endpoints*, Springer.
109. Molenberghs, G., Burzykowski, T., Alonso, A., Assam, P., Tilahun, A., Buyse, M. 2010, "A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials", *Statistical methods in medical research*, vol. 19, no. 3, pp. 205-236.
110. British Medical Journal 2014,"Drug and Therapeutics Bulletin: Study design search filters - Clinical Evidence"
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> (eingesehen am 7-5-2014)

111. Mapi 2014, *Relationship between FEV1 and Patient-Relevant Outcomes changes in randomized Trials for stable COPD: A systematic review (Statistical Analysis Plan, GK15920B, Version 7.0)*, Mapi. (eingesehen am 1-5-2014)
112. Wedzicha, J. A., Calverley, P. M., Seemungal, T. A., Hagan, G., Ansari, Z., Stockley, R. A. 2008, "The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 177, pp. 19-26.
113. Calverley, P. M., Anderson, J. A., Celli, B., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Jones, P. W., Yates, J. C., Vestbo, J. 2007, "Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease", *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 8, pp. 775-789.
114. Vogelmeier, C., Kardos, P., Harari, S., Gans, S. J., Stenglein, S., Thirlwell, J. 2008, "Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study", *Respiratory medicine*, vol. 102, no. 11, pp. 1511-1520.
115. Calverley, P. M., Boonsawat, W., Cseke, Z., Zhong, N., Peterson, S., Olsson, H. 2003, "Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease", *European Respiratory Journal*, vol. 22, no. 6, pp. 912-919.
116. Campbell, M., Eliraz, A., Johansson, G., Tornling, G. +., Nihlen, U., Bengtsson, T., Rabe, K. F. 2005, "Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease", *Respiratory medicine*, vol. 99, no. 12, pp. 1511-1520.
117. Kardos, P., Wencker, M., Glaab, T., Vogelmeier, C. 2007, "Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 175, no. 2, pp. 144-149.
118. Szafranski, W. A. A. G., Cukier, A., Ramirez, A., Menga, G., Sansores, R., Nahabedian, S., Peterson, S., Olsson, H. 2003, "Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease", *European Respiratory Journal*, vol. 21, no. 1, pp. 74-81.
119. Powrie, D. J., Wilkinson, T. M. A., Donaldson, G. C., Jones, P., Scrine, K., Viel, K., Kesten, S., Wedzicha, J. A. 2007, "Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD", *European Respiratory Journal*, vol. 30, no. 3, pp. 472-478.
120. Ohar, J. A., Crater, G., Emmett, A., Ferro, T., Morris, A., Raphiou, I. 2013, "Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination 250/50mcg bid (advair diskus) vs. salmeterol 50mcg bid (serevent diskus) on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation rate, following acute exacerbation or hospitalization", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, p. A2439.

121. Wise, R. A., Anzueto, A., Cotton, D., Dahl, R., Devins, T., Disse, B., Dusser, D., Joseph, E., Kattenbeck, S., Koenen-Bergmann, M. 2013, "Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD", *N Engl J Med*, vol. 369, no. 16, pp. 1491-1501.
122. Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., Schmidt, H., Rutten-van M+Âlken, M. P., Beeh, K. M., Rabe, K. F., Fabbri, L. M. 2011, "Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD", *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 12, pp. 1093-1103.
123. Ambrosino, N., Foglio, K., Balzano, G., Paggiaro, P. L., Lessi, P., Kesten, S. 2008, "Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 3, no. 4, pp. 771-780.
124. Niewoehner, D. E., Rice, K., Cote, C., Paulson, D., Cooper, J. A., Korducki, L., Cassino, C., Kesten, S. 2005, "Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial", *Annals of internal medicine*, vol. 143, pp. 317-326.
125. Dusser, D., Bravo, M. L., Iacono, P. 2006, "The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD", *European Respiratory Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 547-555.
126. Casaburi, R., Kukafka, D., Cooper, C. B., Witek, T. J., Kesten, S. 2005, "Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD", *CHEST Journal*, vol. 127, no. 3, pp. 809-817.
127. GSK Clinical Study Register 13-3-2014, "A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD (Study ID 113360)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/de69ed69-7a83-4f20-ace9-e57d2460b9e6>
(eingesehen am 8-5-2014)
128. Ferguson, G. T., Feldman, G. J., & Hofbauer, P. 2013, *Lung function efficacy of olodaterol QD delivered via Respimat in COPD patients: results from two 48-week studies*, ERS.
129. Agusti, A., Corradi, M., Cohuet, G., Vezzoli, S., Singh, D., Vestbo, J. 2013, "FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations [Abstract] (P762)", *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept.7.11., Barcelona., Spain*, vol. 42, p. 145s.
130. D'Urzo, A., Mergel, V., Leselbaum, A., Caracta, C. 2013, "Efficacy and safety of fixed-dose combination aclidinium bromide/formoterol fumarate in patients with COPD: Results from the AUGMENT COPD trial", *CHEST Journal*, vol. 144, no. 4_MeetingAbstracts, p. 1025A.

131. Koch, A., Paggiaro, P., & Hamilton, A. 2013, *Symptomatic benefit of olodaterol QD delivered via Respimat vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: combined analysis from two 48-week studies*, ERS.
132. Make, B., Donohue, J., Zhong, X., Leselbaum, A., Caracta, C. 2014, "Long-term Safety of a Fixed-Dose Combination of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate in Patients With Stable Moderate to Severe COPD", *Chest*, vol. 145, no. 3:Suppl, p. Suppl.
133. Sadigov, A., Akhundov, S., Bagirov, R. 2014, "Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the triple therapy compared with dual and single bronchodilator therapy: which treatment is better for patients with severe disease?", *Chest*, vol. 145, no. 3 Suppl, p. 425A.
134. Singh, D., Jones, P., Bateman, E., Korn, S., Serra, C., Molins, E., Caracta, C., Garcia, G. E., Leselbaum, A. 2014, "Evaluation of the Efficacy and Safety of Two Doses of Acclidinium and Formoterol in Fixed-Dose Combination in Patients With COPD: The ACLIFORM Study", *Chest*, vol. 145, no. 3 Suppl, p. 375A.
135. Donohue, J., Niewoehner, D., & Brooks, J. "Long-term safety and tolerability of umeclidinium/vilanterol and umeclidinium in COPD [abstract no. P760]", pp. 7-11.
136. Cooper, C. B., Celli, B. R., Jardim, J. R., Wise, R. A., Legg, D., Guo, J., Kesten, S. 2013, "Treadmill Endurance During 2-Year Treatment With Tiotropium in Patients With COPD Treadmill Endurance and Tiotropium in COPD A Randomized Trial", *CHEST Journal*, vol. 144, no. 2, pp. 490-497.
137. Kornmann, O., Dahl, R., Centanni, S., Dogra, A., Owen, R., Lassen, C., Kramer, B. 2011, "Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison", *The European respiratory journal*, vol. 37, pp. 273-279.
138. ClinicalTrials.gov 22-5-2014, "Efficacy, Safety and Tolerability of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GLOW7) (NCT01566604)" <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566604> (eingesehen am 7-7-2014)
139. ClinicalTrials.gov 5-4-2013, "Efficacy, Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAC (NCT01437397)" <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01437397> (eingesehen am 7-7-2014)
140. ClinicalTrials.gov 22-5-2012, "Cardiac Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Benefits of Bronchodilation (NCT00578968)" <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00578968> (eingesehen am 7-7-2014)
141. ClinicalTrials.gov 20-5-2014, "Long Term Safety Study of NVA237 vs QAB149 in COPD Patients (NCT01697696)" <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697696> (eingesehen am 7-7-2014)

142. ClinicalTrials.gov 22-5-2014,"A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy Study to Assess the Efficacy and Safety of QVA149 (NCT01709903)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709903> (eingesehen am 7-7-2014)
143. ClinicalTrials.gov 20-3-2014,"Efficacy of Fixed Combination of Beclometasone + Formoterol + Glycopyrrolate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01911364)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01911364> (eingesehen am 7-7-2014)
144. ClinicalTrials.gov 1-7-2014,"Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (PINNACLE 2) (NCT01854658)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854658> (eingesehen am 7-7-2014)
145. ClinicalTrials.gov 2-6-2014,"QVA vs. Salmeterol/Fluticasone, 52-week Exacerbation Study (NCT01782326)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01782326> (eingesehen am 7-7-2014)
146. ClinicalTrials.gov 2-12-2013,"Comparison of Indacaterol 150 µg Once Daily (o.d.) With Salmeterol/Fluticasone Propionate 50 µg/500 µg Twice Daily (b.i.d.) (INSTEAD) (NCT01555138)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01555138> (eingesehen am 7-7-2014)
147. ClinicalTrials.gov 26-8-2013,"Safety and Efficacy of NVA237 as an add-on to Fixed Dose Combination LABA/ICS (GLOW8) (NCT01757015)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01757015> (eingesehen am 7-7-2014)
148. ClinicalTrials.gov 17-6-2014,"Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (PINNACLE 1) (NCT01854645)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854645> (eingesehen am 7-7-2014)
149. ClinicalTrials.gov 7-1-2014,"Study of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01908140)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01908140> (eingesehen am 7-7-2014)
150. ClinicalTrials.gov 28-3-2014,"Tiotropium +Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) Versus Tiotropium and Olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01431287)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01431287> (eingesehen am 7-7-2014)
151. ClinicalTrials.gov 28-3-2014,"Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) Versus Tiotropium and Olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01431274)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01431274> (eingesehen am 7-7-2014)
152. ClinicalTrials.gov 7-1-2014,"Study to Evaluate the Safety of Long-Term Use of Perforomist® (Formoterol Fumarate) (NCT01488019)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01488019> (eingesehen am 7-7-2014)

153. ClinicalTrials.gov 10-11-2010, "Study in Patients With COPD (NCT00215449)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215449> (eingesehen am 7-7-2014)

154. ClinicalTrials.gov 11-6-2014, "Investigate the Impact of Early Treatment Initiation With Tiotropium in Patients Recovering From Hospitalization for an Acute COPD Exacerbation 2 (NCT01662986)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01662986> (eingesehen am 7-7-2014)

155. ClinicalTrials.gov 11-6-2014, "Investigate the Impact of Early Treatment Initiation With Tiotropium in Patients Recovering From Hospitalization for an Acute COPD Exacerbation 1 (NCT01663987)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663987> (eingesehen am 7-7-2014)

156. ClinicalTrials.gov 22-4-2013, "A Randomized Comparative Effectiveness Research Trial of Three Treatments for COPD Patients (NCT01836016)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01836016> (eingesehen am 7-7-2014)

157. ClinicalTrials.gov 8-2-2013, "Long-term Efficacy and Safety of Acclidinium/Formoterol Fixed-Dose Combination (NCT01462942)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462942> (eingesehen am 7-7-2014)

158. ClinicalTrials.gov 20-2-2014, "Tiotropium Bromide Alone vs Tiotropium Bromide and Formoterol Fumarate in Subjects With COPD (Study P04272) (COMPLETED) (NCT00139932)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139932> (eingesehen am 7-7-2014)

159. ClinicalTrials.gov 30-4-2014, "Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder in COPD (NCT00668772)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00668772> (eingesehen am 7-7-2014)

160. ClinicalTrials.gov 30-4-2014, "Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder (Spiriva Handihaler and Salmeterol PE Capsule) in COPD (NCT00662740)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00662740> (eingesehen am 7-7-2014)

161. ClinicalTrials.gov 17-5-2014, "Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PT003, PT001, and PT005 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, With Spiriva® Handihaler® (PINNACLE 3) (NCT01970878)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01970878> (eingesehen am 7-7-2014)

162. EU Clinical Trials Register. 21-3-2005, "500µg roflumilast once daily in combination with 50µg salmeterol twice daily versus 50µg salmeterol twice daily alone over 52 weeks in patients with COPD. (EU-DRACT 2004-004442-40)"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004442-40 (eingesehen am 7-7-2014)

163. EU Clinical Trials Register. 12-9-2007, "Ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control activo, de grupos paralelos para

comparar la eficacia y seguridad, a lo largo de 24 semanas, de 3 dosis de ... (EUDRACT 2007-001946-42)"

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001946-42 (eingesehen am 7-7-2014)

164. International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN) 25-2-2009,"Optimal therapy of chronic obstructive pulmonary disease to prevent exacerbations and improve quality of life (ISRCTN29870041)"

<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN29870041> (eingesehen am 7-7-2014)

165. PharmNet.Bund 3-7-2013,"A 52-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled study to compare the effect of QVA149 (indacaterol maleate / glycopyrronium bromide) with salmeterol/fluticasone on the rate of exacerbations in subjects with moderate to very severe COPD. (EUDRACT 2012-004966-16)"

<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (eingesehen am 7-7-2014)

166. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 27-12-2013,"Effects of Inhaled Corticosteroids on Sputum Bacterial Load in COPD (NCT01213693)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01213693> (eingesehen am 7-7-2014)

167. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 30-6-2004,"A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, 24 Week Study to Compare the Effect of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (SERETIDE) 50/250mcg with Salmeterol 50mcg ... (EUDRACT 2004-000007-18)"

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000007-18 (eingesehen am 7-7-2014)

168. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 30-1-2006,"A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (200 & 400 µg o.d.)... (EUDRACT 2005-004168-21)"

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004168-21 (eingesehen am 7-7-2014)

169. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-1-2006,"A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (200 & 400 µg o.d) in patients wi... (EUDRACT 2005-04169-41)"

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004169-41 (eingesehen am 7-7-2014)

170. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 27-2-2013,"A 52-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled study to compare the effect of QVA149 (indacaterol maleate / glycopyrronium bromide) wit... (EUDRACT 2012-004966-16)"

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004966-16 (eingesehen am 7-7-2014)

171. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 26-11-2013, "A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote... (EUDRACT 2013-000063-91)"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91 (eingesehen am 7-7-2014)
172. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 24-10-2013, "A randomised, double-blind, double dummy, parallel group study comparing Fluticasone propionate / formoterol fumarate (flutiform®) 250/10 µg (2 puffs BID) and flutiform® 125/5 µg (2 puffs BID) vers... (EUDRACT 2012-004162-17)"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004162-17 (eingesehen am 7-7-2014)
173. GSK Clinical Study Register 20-3-2014, "A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Study ID 113361)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/d739b253-e3cc-4b6d-91d3-c062dab34c1f> (eingesehen am 8-5-2014)
174. Abrahams, R., Moroni-Zentgraf, P., Ramsdell, J., Schmidt, H., Joseph, E., Karpel, J. 2013, "Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA2180 compared with tiotropium in patients with COPD", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 6, pp. 854-862.
175. Bateman, E. D., Ferguson, G. T., Barnes, N., Gallagher, N., Green, Y., Henley, M., Banerji, D. 2013, "Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study", *European Respiratory Journal*, vol. 42, no. 6, pp. 1484-1494.
176. Decramer, M. L., Chapman, K. R., Dahl, R., Frith, P., Devouassoux, G., Fritscher, C., Cameron, R., Shoaib, M., Lawrence, D., Young, D. 2013, "Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study", *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 1, no. 7, pp. 524-533.
177. Dransfield, M. T., Bourbeau, J., Jones, P. W., Hanania, N. A., Mahler, D. A., Vestbo, J., Wachtel, A., Martinez, F. J., Barnhart, F., Sanford, L. 2013, "Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials", *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 1, no. 3, pp. 210-223.
178. D'Urzo, A., Kerwin, E., Rennard, S., He, T., Gil, E. G., Caracta, C. 2013, "One-Year Extension Study of ACCORD COPD I: Safety and Efficacy of Two Doses of Twice-daily Aclidinium Bromide in Patients with COPD", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 10, no. 4, pp. 500-510.

179. Gelb, A. F., Tashkin, D. P., Make, B. J., Zhong, X., Garcia Gil, E., Caracta, C. 2013, "Long-term safety and efficacy of twice-daily acclidinium bromide in patients with COPD", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 12, pp. 1957-1965.
180. Kerwin, E. M., Scott-Wilson, C., Sanford, L., Rennard, S., Agusti, A., Barnes, N., Crim, C. 2013, "A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mcg; 100/25 mcg) on lung function in COPD", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 4, pp. 560-569.
181. Martinez, F. J., Boscia, J., Feldman, G., Scott-Wilson, C., Kilbride, S., Fabbri, L., Crim, C., Calverley, P. 2013, "Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mcg) improves lung function in COPD: A randomised trial", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 4, pp. 550-559.
182. Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J. H., Niewoehner, D. E., Sandström, T., Taylor, A. F., D'Andrea, P., Arrasate, C., Chen, H., Banerji, D. 2013, "Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study", *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 1, no. 3, pp. 199-209.
183. Doherty, D. E., Tashkin, D. P., Kerwin, E., Knorr, B. A., Shekar, T., Banerjee, S., Staudinger, H. 2012, "Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 7, p. 57.
184. Hanania, N. A., Crater, G. D., Morris, A. N., Emmett, A. H., O'Dell, D. M., Niewoehner, D. E. 2012, "Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD", *Respiratory medicine*, vol. 106, no. 1, pp. 91-101.
185. Jones, P. W., Singh, D., Bateman, E. D., Agusti, A., Lamarca, R., de Miquel, G., Segarra, R., Caracta, C., Gil, E. G. 2012, "Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study", *European Respiratory Journal*, vol. 40, no. 4, pp. 830-836.
186. Kerwin, E., Hebert, J., Gallagher, N., Martin, C., Overend, T., Alagappan, V. K., Lu, Y., Banerji, D. 2012, "Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study", *European Respiratory Journal*, vol. 40, no. 5, pp. 1106-1114.
187. Sharafkhaneh, A., Southard, J. G., Goldman, M., Uryniak, T., Martin, U. J. 2012, "Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: A double-blind, randomized study", *Respiratory medicine*, vol. 106, no. 2, pp. 257-268.
188. Tashkin, D. P., Doherty, D. E., Kerwin, E., Matiz-Bueno, C. E., Knorr, B., Shekar, T., Banerjee, S., Staudinger, H. 2012, "Efficacy and safety of a fixed-dose

combination of mometasone furoate and formoterol fumarate in subjects with moderate to very severe COPD: results from a 52-week Phase III trial", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 7, pp. 43-55.

189. Vogelmeier, C. F., Bateman, E. D., Pallante, J., Alagappan, V. K., D'Andrea, P., Chen, H., Banerji, D. 2013, "Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study", *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 51-60.
190. Chapman, K. R., Rennard, S. I., Dogra, A., Owen, R., Lassen, C., Kramer, B. 2011, "Long-term Safety and Efficacy of Indacaterol, a Long-Acting b", *Chest*, vol. 140, no. 1, pp. 68-75.
191. D'Urzo, A., Ferguson, G. T., van Noord, J. A., Hirata, K., Martin, C., Horton, R., Lu, Y., Banerji, D., Overend, T. 2011, "Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial", *Respiratory research*, vol. 12, no. 12.
192. Jones, P. W., Rennard, S. I., Agusti, A., Chanez, P., Magnussen, H., Fabbri, L., Donohue, J. F., Bateman, E. D., Gross, N. J., Lamarca, R. 2011, "Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease", *Respir Res*, vol. 12, p. 55.
193. Bateman, E., Singh, D., Smith, D., Disse, B., Towse, L., Massey, D., Blatchford, J., Pavia, D., Hodder, R. 2010, "Efficacy and safety of tiotropium Respimat-« SMI in COPD in two 1-year randomized studies", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 5, p. 197.
194. Bateman, E. D., Tashkin, D., Siafakas, N., Dahl, R., Towse, L., Massey, D., Pavia, D., Zhong, N. S. 2010, "A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients", *Respiratory medicine*, vol. 104, no. 10, pp. 1460-1472.
195. Calverley, P. M. A., Kuna, P., Monso, E., Costantini, M., Petruzzelli, S., Sergio, F., Varoli, G., Papi, A., Brusasco, V. 2010, "Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial", *Respiratory medicine*, vol. 104, no. 12, pp. 1858-1868.
196. Dahl, R., Chung, K. F., Buhl, R., Magnussen, H., Nonikov, V., Jack, D., Bleasdale, P., Owen, R., Higgins, M., Kramer, B. 2010, "Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD (incl. Supplement)", *Thorax*, vol. 65, pp. 473-479.
197. Donohue, J. F., Fogarty, C., Lötvall, J., Mahler, D. A., Worth, H., Yorgancioglu, A., Iqbal, A., Swales, J., Owen, R., Higgins, M. 2010, "Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 182, no. 2, pp. 155-162.

198. Hanania, N. A., Donohue, J. F., Nelson, H., Sciarappa, K., Goodwin, E., Baumgartner, R. A., Hanrahan, J. P. 2011, "The safety and efficacy of arformoterol and formoterol in COPD", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 7, no. 1, pp. 17-31.
199. GSK Clinical Study Register 25-9-2013, "A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, 52-Week Study to Compare the Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol Diskus Combination Product 250/50mcg BID with Salmeterol Diskus 50mcg BID on the Annual Rate of Moderate/Severe Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Study ID SCO100250)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/ed7a2199-9d94-44d9-a9b5-1e0a6f35f108>
(eingesehen am 8-5-2014)
200. Anzueto, A., Ferguson, G. T., Feldman, G., Chinsky, K., Seibert, A., Emmett, A., Knobil, K., O'Dell, D., Kalberg, C., Crater, G. 2009, "Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes", *COPD*, vol. 6, no. 5, pp. 320-329.
201. Rennard, S. I., Tashkin, D. P., McElhattan, J., Goldman, M., Ramachandran, S., Martin, U. J., Silkoff, P. E. 2009, "Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Drugs*, vol. 69, no. 5, pp. 549-565.
202. Donohue, J. F., Hanania, N. A., Sciarappa, K. A., Goodwin, E., Grogan, D. R., Baumgartner, R. A., Hanrahan, J. P. 2008, "Arformoterol and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a one year evaluation of safety and tolerance", *Therapeutic advances in respiratory disease*, vol. 2, no. 2, pp. 37-48.
203. GSK Clinical Study Register 5-9-2013, "A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, 52-Week Study to Compare the Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS Combination Product 250/50mcg BID with Salmeterol DISKUS 50mcg BID on the Annual Rate of Moderate/Severe Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Study ID SCO40043)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/21087.pdf> (eingesehen am 8-5-2014)
204. Ferguson, G. T., Anzueto, A., Fei, R., Emmett, A., Knobil, K., Kalberg, C. 2008, "Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) or salmeterol (50mcg) on COPD exacerbations", *Respiratory medicine*, vol. 102, no. 8, pp. 1099-1108.
205. Astra Zeneca 2006, *A 6-Month Double-blind, Double-dummy, Randomized, Parallel group, Multicenter Efficacy & Safety Study of SYMBICORT® pMDI 2 x 160/4.5 mcg & 80/4.5 mcg bid Compared to Formoterol TBH, Budesonide pMDI (& the combination) & placebo in COPD Patients (SHINE)*. (eingesehen am 8-5-2014)
206. Tashkin, D. P., Rennard, S. I., Martin, P., Ramachandran, S., Martin, U. J., Silkoff, P. E., Goldman, M. 2008, "Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease", *Drugs*, vol. 68, no. 14, pp. 1975-2000.

207. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., Burkhart, D., Kesten, S., Menjoge, S., Decramer, M. 2008, "A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease", *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 15, pp. 1543-1554.
208. Tonnel, A. B., Perez, T., Grosbois, J. M., Verkindre, C., Bravo, M. L., Brun, M. 2008, "Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 3, no. 2, p. 301.
209. Aaron, S. D., Vandemheen, K. L., Fergusson, D., Maltais, F., Bourbeau, J., Oldstein, R., Alter, M., Donnell, D., Clivar, A., Harma, S. 2007, "Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary diseasea randomized trial", *Annals of internal medicine*, vol. 146, no. 8, pp. 545-555.
210. Boehringer Ingelheim Internation GmbH 2005, *Spiriva® Assessment of FEV1 (SAFE). The effect of inhaled tiotropium bromide (18 mcg once daily) on the change in FEV1 during long-term treatment in patients with COPD. A one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study.* (eingesehen am 8-5-2014)
211. Chan, C. K., Maltais, F., Sigouin, C., Haddon, J. M., Ford, G. T., SAFE Study Group 2007, "A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*, vol. 14, no. 8, p. 465.
212. GSK Clinical Study Register 2005, "A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Effect of 12 Months Treatment With Salmeterol (50mcg bd), Delivered via the DISKUS® Inhaler, on the Incidence of Moderate and Severe Exacerbations in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) When Added to Their Usual Treatment Regimen [SMS40026]", *GlaxoSmithKline.Clinical Trial.Register*.
213. Stockley, R. A., Chopra, N., Rice, L. 2006, "Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study", *Thorax*, vol. 61, no. 2, pp. 122-128.
214. GSK Clinical Study Register 27-3-2014, "A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, 24 week study to compare the effect of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250mcg, with salmeterol 50mcg both delivered twice daily via DISKUS®/ACCUHALER® inhaler on lung function and dyspnoea in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (Study ID SCO100470)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/1079.pdf> (eingesehen am 8-5-2014)
215. GSK Clinical Study Register 27-3-2014, "Multicentre, randomised, parallel group, placebo-controlled, double-blind, study, stratified on tobacco status at enrollment, evaluating during 6 months the efficacy of salmeterol powder for inhalation, 50 µg

two times per day for the reduction of thoracic distension in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Study ID SLMF4010)"

<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/2577.pdf> (eingesehen am 8-5-2014)

216. Wouters, E. F. M., Postma, D. S., Fokkens, B., Hop, W. C. J., Prins, J., Kuipers, A. F., Pasma, H. R., Hensing, C. A. J., Creutzberg, E. C. 2005, "Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial", *Thorax*, vol. 60, no. 6, pp. 480-487.
217. Brusasco, V. R. M. L., Hodder, R., Miravittles, M., Korducki, L., Towse, L., Kesten, S. 2006, "Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD", *Thorax*, vol. 58, no. 5, pp. 399-404.
218. GSK Clinical Study Register 2005, "A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of the salmeterol/FP combination product at a strength of 50/500mcg bd with salmeterol 50mcg bd alone and FP 500mcg bd alone, delivered via the DISKUS/ACCUHALER, in the treatment of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 12 months [SFCB3024]", *GlaxoSmithKline.Clinical Trial.Register*.
219. Calverley, P., Pauwels, R., Vestbo, J., Jones, P., Pride, N., Gulsvik, A., Anderson, J., Maden, C. 2003, "Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial", *The Lancet*, vol. 361, no. 9356, pp. 449-456.
220. Dal Negro, R. W., Pomari, C., Tognella, S., Micheletto, C. 2003, "Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline", *Pulm.Pharmacol.Ther.*, vol. 16, no. 4, pp. 241-246.
221. GSK Clinical Study Register 27-3-2014, "A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, trial evaluating the safety and efficacy of the Diskus formulation of salmeterol 50mcg twice daily and fluticasone propionate 250mcg twice daily individually and in combination as compared to placebo in COPD patients. (Study ID SFCA3007)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/1080.pdf> (eingesehen am 8-5-2014)
222. Hanania, N. A., Darken, P., Horstman, D., Reisner, C., Lee, B., Davis, S., Shah, T. 2003, "The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD", *CHEST Journal*, vol. 124, no. 3, pp. 834-843.
223. Casaburi, R., Mahler, D. A., Jones, P. W., Wanner, A., San Pedro, G., ZuWallack, R. L., Menjoge, S. S., Serby, C. W., Witek, T. 2002, "A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease", *European Respiratory Journal*, vol. 19, no. 2, pp. 217-224.

224. GSK Clinical Study Register 28-9-2008, "A Multi-Centre, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy of SEREVENT 50mg BID Versus Placebo BID all Administered via the Multi Dose Powder Inhaler (DISKUS/ACCUHALER) in Terms of Symptoms in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Study ID SLGF53)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/2422.pdf> (eingesehen am 8-5-2014)
225. Chapman, K. R., Arvidsson, P., Chuchalin, A. G., Dhillon, D. P., Faurschou, P., Goldstein, R. S., Kuipers, A. F. 2001, "The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. Chronic obstructive pulmonary disease", *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*, vol. 9, no. 3, pp. 178-185.
226. Donohue, J. F., van Noord, J. A., Bateman, E. D., Langley, S. J., Lee, A., Witek, T. J., Kesten, S., Towse, L. 2002, "A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol", *CHEST Journal*, vol. 122, no. 1, pp. 47-55.
227. GSK Clinical Study Register 27-3-2014, "A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, trial evaluating the safety and efficacy of the Diskus formulations of salmeterol 50mcg twice daily and fluticasone propionate 500mcg twice daily individually and in combination as compared to placebo in COPD patients. (Study ID SFCA3006)"
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/974.pdf> (eingesehen am 8-5-2014)
228. Mahler, D. A., Wire, P., Horstman, D., Chang, C. N., Yates, J., Fischer, T., Shah, T. 2002, "Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 166, no. 8, pp. 1084-1091.
229. Rossi, A., Kristufek, P., Levine, B. E., Thomson, M. H., Till, D., Kottakis, J., Della Cioppa, G. 2002, "Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD", *CHEST Journal*, vol. 121, no. 4, pp. 1058-1069.
230. Vincken, W., Van Noord, J. A., Greefhorst, A. P. M., Bantje, T. A., Kesten, S., Korducki, L., Cornelissen, P. J. G. 2002, "Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium", *European Respiratory Journal*, vol. 19, no. 2, pp. 209-216.
231. Mapi 2014, *Relationship between FEV1 and Patient-relevant Outcomes in COPD: Statistical outputs (updated version)*, Mapi. (eingesehen am 7-5-2014)
232. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M. 1991, "The St George's respiratory questionnaire", *Respiratory medicine*, vol. 85, pp. 25-31.
233. Jones, P. W. 2005, "St. George's respiratory questionnaire: MCID", *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 75-79.

234. Meguro, M., Barley, E. A., Spencer, S., Jones, P. W. 2007, "Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire", *CHEST Journal*, vol. 132, no. 2, pp. 456-463.
235. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 23-6-2011, "Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung und Anlage X - Aktualisierung von Vergleichsgrößen Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8, in Stufe 2 nach §35 Absatz 1 SGB V"
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1683/2011-06-23_AM-RL-IX_Antiasthmatica_ZD.pdf (eingesehen am 10-2-2014)
236. Berthelot, J. M., Le Goff, B., Maugars, Y. 2011, "The Hawthorne effect: stronger than the placebo effect?", *Joint Bone Spine*, vol. 78, no. 4, pp. 335-336.
237. Celli, B., Crater, G., Kilbride, S., Mehta, R., Tabberer, M., Kalberg, C. J., Church, A. 2014, "Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study", *CHEST Journal*.
238. ClinicalTrials.gov 20-2-2014, "A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD (DB2113361) (NCT01313637)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01313637> (eingesehen am 12-5-2014)
239. ClinicalTrials.gov 15-8-2013, "A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01009463)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009463> (eingesehen am 12-5-2014)
240. ClinicalTrials.gov 15-5-2014, "A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Comparison of One-Year Treatment of Two Doses (5mg and 10mg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT00168844)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00168844> (eingesehen am 12-5-2014)
241. ClinicalTrials.gov 12-9-2013, "A 6-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01053988)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01053988> (eingesehen am 12-5-2014)
242. ClinicalTrials.gov 12-6-2013, "Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (NCT01054885)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01054885> (eingesehen am 12-5-2014)
243. ClinicalTrials.gov 14-10-2013, "Effects of Mometasone Furoate/Formoterol Combination Versus Formoterol and Mometasone Furoate Alone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Study P04230AM4)(COMPLETED) (NCT00383721)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00383721> (eingesehen am 12-5-2014)

244. ClinicalTrials.gov 13-9-2012, "A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ADVAIR DISKUS (Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg Inhalation Powder) BID Plus Spiriva HandiHaler (Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg) QD Versus Spiriva QD Plus Placebo DISKUS BID (NCT00784550)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784550> (eingesehen am 12-5-2014)

245. ClinicalTrials.gov 11-7-2013, "Advair® DISKUS® Versus Serevent® DISKUS® For Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (NCT00115492)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00115492> (eingesehen am 12-5-2014)

246. ClinicalTrials.gov 1-3-2013, "Advair® DISKUS® (Fluticasone Propionate/Salmeterol) Versus Serevent® DISKUS® (Salmeterol) For The Treatment Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (NCT00144911)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00144911> (eingesehen am 12-5-2014)

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ 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 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 19.04.2014
Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
Filter n.a.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	772473
2	UMECLIDINIUM?	22
3	GSK573719# OR GSK 573719#	17
4	CT=UMECLIDINIUM?	5
5	869113-09-7	0
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	33
7	VILANTEROL?	59
8	GW642444# OR GW 642444#	6
9	CT=VILANTEROL?	4
10	503068-34-6	0
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	62
12	ANORO OR LAVENTAIR	0
13	6 AND 11	15
14	12 OR 13	15

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 19.04.2014
Zeitsegment ab 1960
Filter n.a.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	23736850
2	UMECLIDINIUM?	23
3	GSK573719# OR GSK 573719#	10
4	CT=UMECLIDINIUM?	0
5	TE=869113-09-7 OR CR=869113-09-7 OR 869113-09-7	0
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	24

7	VILANTEROL?	66
8	GW642444# OR GW 642444#	5
9	CT=VILANTEROL?	0
10	TE=503068-34-6 OR CR=503068-34-6 OR 503068-34-6	0
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	66
12	ANORO OR LAVENTAIR	4
13	6 AND 11	15
14	12 OR 13	15

Datenbankname EMBASE/Embase Alert
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 19.04.2014
Zeitsegment ab 1974
Filter n.a.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08;EM74	24557680
2	UMECLIDINIUM?	58
3	GSK573719# OR GSK 573719#	33
4	CT=UMECLIDINIUM?	68
5	TE=869113-09-7 OR CR=869113-09-7 OR 869113-09-7	42
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	72
7	VILANTEROL?	177
8	GW642444# OR GW 642444#	47
9	CT=VILANTEROL?	174
10	TE=503068-34-6 OR CR=503068-34-6 OR 503068-34-6	95
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	207
12	ANORO OR LAVENTAIR	10
13	6 AND 11	56
14	12 OR 13	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2014
Zeitsegment	1988 bis 2014 Woche 15
Suchfilter	Die Zeilen 6 - 12 stammen vom Suchfilter: BMJ Clinical Evidence Strategy (Suche nach randomisierten kontrollierten Studien in EMBASE, Suchoberfläche Ovid). Verfügbar unter: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html (aufgerufen am 14.04.2014)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA adj "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or aclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta).ti,ab.	6554
2	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ or exp Chronic obstructive lung disease/	62723
3	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema).ti,ab.	65503
4	2 or 3	87605
5	1 and 4	2349
6	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab.	893801
7	RETRACTED ARTICLE/	6430
8	6 or 7	900087
9	(animal\$ not human\$).sh,hw.	2500858
10	(book or conference paper or editorial or letter or review).pt. not exp randomized controlled trial/	3608293

11	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/	51550
12	8 not (9 or 10 or 11)	681639
13	5 and 12	914
14	limit 13 to (English or German)	881

Datenbankname CENTRAL und CDSR
Suchoberfläche Cochrane
Datum der Suche 16.04.2014
Zeitsegment 1988 bis 2014
Suchfilter kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA near/3 237) or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta):ti,ab,kw	4609
2	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2533
3	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema):ti,ab,kw	10689
4	#1 and (#2 or #3) in Trials	1415
5	#1 and (#2 or #3) (in Cochrane Reviews [Reviews and Protocols])	21

Zeile 4 bezieht sich auf die CENTRAL-Datenbank, Zeile 5 auf die CDSR-Datenbank. Beide Ergebnisse wurden exportiert.

Datenbankname DARE
Suchoberfläche CRD (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>)
Datum der Suche 16.04.2014
Zeitsegment
Suchfilter kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA and "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta) [ANY FIELD]	
2	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema) [ANY FIELD]	
3	1 and 2 in DARE	62

Datenbankname HTA
Suchoberfläche CRD (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>)
Datum der Suche 16.04.2014
Zeitsegment
Suchfilter kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA and "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta) [ANY FIELD]	

2	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema) [ANY FIELD]	
3	1 and 2 in HTA	17

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2014
Zeitsegment	1988 bis 2014 Woche 15
Suchfilter	Die Zeilen 6 - 12 stammen vom Suchfilter: BMJ Clinical Evidence Strategy (Suche nach randomisierten kontrollierten Studien in EMBASE, Suchoberfläche Ovid). Verfügbar unter: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html (aufgerufen am 14.04.2014)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA adj "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or aclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta).ti,ab.	6554
2	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ or exp Chronic obstructive lung disease/	62723
3	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema).ti,ab.	65503
4	2 or 3	87605
5	1 and 4	2349
6	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab.	893801
7	RETRACTED ARTICLE/	6430
8	6 or 7	900087
9	(animal\$ not human\$).sh,hw.	2500858
10	(book or conference paper or editorial or letter or review).pt. not exp randomized controlled trial/	3608293

11	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/	51550
12	8 not (9 or 10 or 11)	681639
13	5 and 12	914
14	limit 13 to (English or German)	881

Datenbankname	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014 Woche 15
Suchfilter	Die Zeilen 6 - 13 stammen vom Suchfilter: BMJ Clinical Evidence Strategy (Suche nach randomisierten kontrollierten Studien in MEDLINE, Suchoberfläche Ovid). Verfügbar unter: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html (aufgerufen am 14.04.2014)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA adj "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta).ti,ab,nm.	5491
2	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ or exp Chronic obstructive lung disease/	35415
3	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema).ti,ab.	60286
4	2 or 3	69295
5	1 and 4	1647
6	"randomized controlled trial".pt.	370219
7	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab.	782910
8	(retraction of publication or retracted publication).pt.	6430
9	6 or 7 or 8	867607
10	(animals not humans).sh.	3829658

11	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence) not "randomized controlled trial").pt.	3187191
12	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not "randomized controlled trial".pt.	47025
13	9 not (10 or 11 or 12)	649371
14	5 and 13	637
15	limit 14 to (English or German)	610

Datenbankname CENTRAL and CDSR
Suchoberfläche Cochrane
Datum der Suche 16.04.2014
Zeitsegment 1988 to 2014
Suchfilter kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA near/3 237) or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta):ti,ab,kw	4609
2	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2533
3	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema):ti,ab,kw	10689
4	#1 and (#2 or #3) in Trials	1415
5	#1 and (#2 or #3) (in Cochrane Reviews [Reviews and Protocols])	21

Zeile 4 bezieht sich auf die CENTRAL-Datenbank, Zeile 5 auf die CDSR-Datenbank. Beide Ergebnisse wurden exportiert.

Datenbankname DARE
Suchoberfläche CRD (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>)
Datum der Suche 16.04.2014
Zeitsegment
Suchfilter kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA and "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or aclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta) [ANY FIELD]	226
2	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema) [ANY FIELD]	828
3	1 and 2 in DARE	62

Datenbankname HTA
Suchoberfläche CRD (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>)
Datum der Suche 16.04.2014
Zeitsegment
Suchfilter kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA and "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta) [ANY FIELD]	226
2	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema) [ANY FIELD]	828
3	1 and 2 in HTA	116
4	HTA: HTA in progress and HTA published	17

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.04.2014
Suchstrategie 1	Advanced Search: (umeclidinium OR GSK573719) AND (vilanterol OR GW642444) [all fields]
Treffer	29
Suchstrategie 2	Advanced Search: anoro OR laventair OR umec/vi [all fields]
Treffer	11
Treffer gesamt (Unikate)	29

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	19.04.2014
Suchstrategie 1	Basic Search: (umeclidinium OR GSK573719) AND (vilanterol OR GW642444)
Treffer	12
Suchstrategie 2	Basic Search: anoro OR laventair OR umec/vi
Treffer	5
Treffer gesamt (Unikate)	12

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.04.2014
Suchstrategie 1	Basic Search: umeclidinium AND vilanterol
Treffer	14
Suchstrategie 2	Basic Search: GSK573719 AND GW642444

Treffer	25
Suchstrategie 3	Basic Search: GSK573719 AND vilanterol
Treffer	16
Suchstrategie 4	Basic Search: umeclidinium AND GW642444
Treffer	6
Suchstrategie 5	Basic Search: anoro OR laventair OR umec/vi
Treffer	5
Treffer (Unikate) gesamt	35

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	19.04.2014
Suchstrategie 1	Umeclidinium? [Textfelder] AND Vilanterol? [Textfelder]
Treffer	3
Suchstrategie 2	GSK573719? [Textfelder] AND GW642444? [Textfelder]
Treffer	5
Suchstrategie 3	GSK573719? [Textfelder] AND vilanterol? [Textfelder]
Treffer	2
Suchstrategie 4	umeclidinium? [Textfelder] AND GW642444? [Textfelder]
Treffer	0
Suchstrategie 5	anoro [Textfelder]OR laventair [Textfelder] OR umec/vi [Textfelder]
Treffer	2
Treffer gesamt (Unikate)	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/>
Datum der Suche 14.04.2014
Suchstrategie COPD OR COAD OR “Chronic obstructive pulmonary disease” OR “Chronic obstructive lung disease” OR “chronic obstructive airway disease” OR “chronic bronchitis” OR “emphysema” | Phase 2, 3, 4
Treffer 949

Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 14.04.2014
Suchstrategie COPD OR chronic obstructive pulmonary disease OR COAD OR chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR chronic bronchitis OR emphysema
Treffer 3852 Berichte für 2922 Studien gefunden

Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche 15.04.2014
Suchstrategie (COPD OR chronic obstructive pulmonary disease OR COAD OR chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR chronic bronchitis OR emphysema) AND (Phase II OR Phase III or Phase IV [Select trial phase])
Treffer 307

Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 15.04.2014
Suchstrategie COPD in Textfelder AND Limit to phase II or phase III or phase IV [Trial phase] AND Limit to therapy or safety or efficacy [Trial

	scope] AND Limit to patients [Trial population]
Treffer	320
Studienregister	Current Controlled Trials
Internetadresse	http://www.controlled-trials.com/mrct/
Datum der Suche	15.04.2014
Suchstrategie	(COPD OR chronic obstructive pulmonary disease OR COAD OR chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR chronic bronchitis OR emphysema) in den Datenbanken: ISRCTN-Register (International) - Kopie des ISRCTN-Registers; Action Medical Research (UK) - Subset aus dem ISRCTN-Register; The Wellcome Trust (UK) - Subset aus dem ISRCTN-Register; UK-Studien (UK) - Subset aus dem ISRCTN-Register, nur UK-Studien
Treffer	87
Studienregister	Health Technology Assessment (HTA)
Internetadresse	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects
Datum der Suche	18.04.2014
Suchstrategie	COPD [Schlagwörter] und HTA [Programm] in der erweiterten Suche
Treffer	13
Studienregister	International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)
Internetadresse	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/
Datum der Suche	14.04.2014
Suchstrategie	Separate Suchen für: COPD [ALL FIELDS] or chronic obstructive pulmonary disease [ALL FIELDS] or COAD [ALL FIELDS] or chronic obstructive airway disease [ALL FIELDS] or chronic obstructive lung disease [ALL FIELDS] or chronic bronchitis [ALL FIELDS] or Emphysema [ALL FIELDS] Reviewstatus: Beliebiger Reviewstatus
Treffer	122

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	14.04.2014
Suchstrategie	COPD OR COAD OR “Chronic obstructive pulmonary disease” OR “Chronic obstructive lung disease” OR “chronic obstructive airway disease” OR “chronic bronchitis” OR “emphysema” Phase 2, 3, 4
Treffer	949

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	14.04.2014
Suchstrategie	COPD OR chronic obstructive pulmonary disease OR COAD OR chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR chronic bronchitis OR emphysema
Treffer	3852 records for 2922 trials found*
<p>* The WHO ICTRP imports records from several registries. Trials are sometimes recorded in more than one registry. These records can refer to each other using a secondary identification number. The search portal uses this secondary identification number to group records about the same trial together in the search results.</p>	

Studienregister	Current controlled trials
Internetadresse	http://www.controlled-trials.com/
Datum der Suche	15.04.2014
Suchstrategie	(COPD OR chronic obstructive pulmonary disease OR COAD OR chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR chronic bronchitis OR emphysema) in Databases: ISRCTN Register (International) - copy of ISRCTN Register; Action Medical Research (UK) - subset from ISRCTN Register; The Wellcome Trust (UK) - subset from ISRCTN Register; UK trials (UK) - subset from ISRCTN Register, UK trials only
Treffer	87

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.04.2014
Suchstrategie	(COPD OR chronic obstructive pulmonary disease OR COAD OR

	chronic obstructive airway disease OR chronic obstructive lung disease OR chronic bronchitis OR emphysema) AND (Phase II OR Phase III or Phase IV [Select trial phase])
Treffer	307

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.04.2014
Suchstrategie	COPD in Textfelder AND Limit to phase II or phase III or phase IV [Trial phase] AND Limit to therapy or safety or efficacy [Trial scope] AND Limit to patients [Trial population]
Treffer	320

Studienregister	National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (NIHR HTA)
Internetadresse	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects
Datum der Suche	18.04.2014
Suchstrategie	COPD [Keywords] and HTA [programme] in the advanced search
Treffer	13

Studienregister	International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)
Internetadresse	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/
Datum der Suche	18.04.2014
Suchstrategie	Separate searches for: COPD [ALL FIELDS] or chronic obstructive pulmonary disease [ALL FIELDS] or COAD [ALL FIELDS] or chronic obstructive airway disease [ALL FIELDS] or chronic obstructive lung disease [ALL FIELDS] or chronic bronchitis [ALL FIELDS] or Emphysema [ALL FIELDS] Review status: Any review status
Treffer	122

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-214 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nr	Zitat	Ausschlusskriterium
1	Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials [Abstract] Maltais,F. Singh,S. Donald,A. Et al. European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain	E7, A1
2	Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with umeclidinium or tiotropium in COPD [Abstract] Decramer,M. Anzueto,A. Kerwin,E. Et al. European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain	E7, A1
3	Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25.mcg in COPD Donohue,J.F. Maleki-Yazdi,M.R. Kilbride,S. et al. Respiratory medicine 2013; 107: 1538-1546	E3
4	The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD. Anzueto,A. Decramer,M. Kaelin,T. et al. American journal of respiratory and critical care medicine 2013; 187:4268	E7, A1
5	28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: A randomized placebo-controlled trial Feldman,G. Walker,R.R. Brooks,J. et al. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2012; 25:465-471	E6
6	Dose-related efficacy of GSK573719: A long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) with sustained 24-hour activity in COPD Donohue,J. Anzueto,A. Brooks,J. et al. Chest 2011; 140 (4)	E7, A1
7	Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. - Celli,B.- Crater,G. Kilbride,S. et al. Chest 2014; epub ahead of print	E2

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

	Autor – Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	D'Urzo - 2012	Four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease	Canadian family physician Médecin de famille canadien	E5
2	Donohue - 2011	Dose-related efficacy of GSK573719: A long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) with sustained 24-hour activity in COPD	Chest Conference: CHEST 2011 Honolulu, HI United States Conference Start: 20111022 Conference End: 20111026 Conference Publication:	E5
3	Khindri - 2009	The effect of indacaterol maleate on dynamic lung hyperinflation in patients with COPD [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
4	Nonikov - 2009	Indacaterol once-daily reduces days of poor control in COPD over 52 weeks of treatment [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E2
5	Rennard - 2009	Once-daily indacaterol provides effective bronchodilation over 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Abstract]	Chest	E2
6	Fabbri - 2009	Cardiovascular safety of qva149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium, compared with indacaterol and placebo in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
7	Noord - 2009	Qva149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium, demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
8	Feldman - 2012	Safety And Tolerability Of The GSK573719/Vilanterol Combination In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
9	Kelleher - 2011	Phase II study of once-daily GSK573719 inhalation powder, a new long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
10	Vogelmeier - 2013	Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study	The Lancet Respiratory Medicine	E3
11	Donohue - 2013	Long-term safety and tolerability of umeclidinium/vilanterol and umeclidinium in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E2
12	Fogarty - 2010	The bronchodilatory effect of NVA237 inhaled once daily in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
13	Overend - 2010	Dose Response Of NVA237, A Long-acting Muscarinic Antagonist For The Treatment Of COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
14	Sechaud - 2010	The pharmacokinetics of inhaled NVA237 in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
15	Trivedi - 2013	Efficacy and safety of umeclidinium monotherapy once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease	American journal of respiratory and critical care medicine	E5

	Autor – Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
16	Hanania - 2010	Dose-related efficacy of vilanterol trifenate (VI) in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
17	Lötvall - 2010	Safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FFVI) in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
18	Hanania - 2010	Safety of vilanterol trifenate (VI) in a COPD dose-ranging study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
19	Church - 2012	An analysis of the dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice daily in patients with COPD	Chest	E5
20	Church - 2012	Umeclidinium (GSK573719) dose response and dosing interval in COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E5
21	Tutuncu - 2012	Dose-Ranging Study To Assess The Safety And Pharmacokinetic Profile Of Nebulized Glycopyrrolate (EP-101) Using High Efficiency Nebulizer In COPD Patients [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
22	Celli - 2013	A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD	American journal of respiratory and critical care medicine	E2
23	Maltais - 2013	Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
24	Hanania - 2009	Acute bronchodilator response does not predict health outcomes in patients with COPD treated with tiotropium [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress; 2009 September 12 16 ; Vienna	E2
25	Cooper - 2012	Relationship Between Quality Of Life And Exercise Endurance In A Long-Term Study Of Tiotropium In COPD Patients [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E2
26	Sun - 2007	Evaluation of clinical effect and safety of tiotropium bromide in treating stable chronic obstructive pulmonary disease	Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi	A1
27	Dahl - 2013	Dual bronchodilation with QVA149 and the free combination of indacaterol and glycopyrronium are equally safe and well tolerated in patients with COPD: The BEACON study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
28	Mahler - 2013	Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in patient-reported dyspnea compared to tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: The BLAZE study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
29	Mahler - 2013	Superior lung function with once-daily QVA149 translates into improvements in patient-reported breathlessness compared with placebo and tiotropium in COPD patients: the BLAZE study	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
30	Vogelmeier - 2012	Once-daily QVA149 provides superior bronchodilation and improves lung function versus twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: the ILLUMINATE study [Abstract]	Thorax	E3

	Autor – Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
31	Wedzicha - 2013	A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E3
32	Vogelmeier - 2012	Once-daily QVA149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: The ILLUMINATE study [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E3
33	Bateman - 2013	Once-daily QVA149 demonstrates superior lung function compared to twice-daily salmeterol/fluticasone in all subgroups of COPD patients: The ILLUMINATE Study	American journal of respiratory and critical care medicine	E3
34	Bateman - 2013	Once-daily QVA149 improves breathlessness and reduces rescue medication use compared to twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the ILLUMINATE study	American journal of respiratory and critical care medicine	E3
35	Kurstjens - 2013	Qva149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: the Illuminate study [Abstract]	Respirology	E3
36	Orevillo - 2011	Glycopyrrolate MDI demonstrates comparable efficacy and safety to tiotropium DPI in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress;2011 September 24 28 ; Amsterdam , The Netherlands	E5
37	Min - 2006	Clinical trial on tiotropium for COPD	Jiangsu Medical Journal	A1
38	Decramer - 2011	Dose-related efficacy of GSK573719, a new long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) offering sustained 24-hour bronchodilation, in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
39	Mehta - 2011	Safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of single doses of GSK573719 inhalation powder, a new long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
40	Vogelmeier - 2013	QVA149 once daily is safe and well tolerated in patients with COPD: the ILLUMINATE study	American journal of respiratory and critical care medicine	E3
41	Mahler - 2013	Patients with severe COPD show significant improvements in dyspnea and lung function with once-daily QVA149: The BLAZE study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
42	Mezzi - 2013	Once-daily QVA149 demonstrates superior outcomes in COPD patients previously treated with fixed-dose long-acting ?2-agonist/inhaled corticosteroid (LABA/ICS): The ILLUMINATE study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E3
43	Donohue - 2012	Efficacy and safety of indacaterol 75 mug once daily in patients with moderate-to-severe COPD: Pooled analysis of two phase III trials [Abstract]	Pharmacotherapy	E5
44	Segreti - 2013	The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD	Pulmonary pharmacology & therapeutics	E5

	Autor – Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
45	Singh - 2011	Efficacy and safety of nebulized glycopyrrolate (EP-101) for administration using high efficiency nebulizer in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
46	Fogarty - 2012	The GOLDEN-1 study: Safety and bronchodilatory effects of nebulized glycopyrrolate (EP-101) using high efficiency nebulizer in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E5
47	Banerji - 2013	Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: Results from the ignite program	Respirology Conference: 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Yokohama Japan Conference Start: 20131111 Conference End: 20131114 Conference Publication: (var pagings)	E4
48	Donohue - 2011	Dose-related efficacy of GSK573719: A long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) with sustained 24-hour activity in COPD	Chest Conference: CHEST 2011 Honolulu, HI United States Conference Start: 20111022 Conference End: 20111026 Conference Publication: (var pagings)	A3
49	Kurstjens - 2013	QVA149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/ salmeterol in COPD patients: The illuminate study	Respirology Conference: 2013 Annual Scientific Meetings of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australian and New Zealand Society of Respiratory Science Darwin, NT Australia Conference Start: 20130322 Conference End: 20130327 Conf	A3
50	Matsuyama - 2008	Erratum: Use of tiotropium bromide for pre-operative treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients: Comparison with oxitropium bromide (Internal Medicine 2007 vol. 46 (17) 1373))	Internal medicine	E5
51	Mezzi - 2013	Dual bronchodilation with QVA149 in patients with moderate-to-severe COPD: Ignite trials overview	Respirology Conference: 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Yokohama Japan Conference Start: 20131111 Conference End: 20131114 Conference Publication: (var pagings)	E5
52	Price - 2013	Dual-bronchodilation with once-daily QVA149 in patients with moderate-to-severe COPD: Overview of the IGNITE program	Thorax Conference: British Thoracic Society Winter Meeting 2013 Westminster United Kingdom Conference Start: 20131204 Conference End: 20131206 Conference Publication: (var pagings)	E5
53	Ram - 2011	Tiotropium mist inhaler for COPD increases risk of mortality compared with placebo	Evidence-Based Medicine	E5
54	Trivedi - 2014	Umeclidinium in patients with COPD: A randomised, placebo-controlled study	European respiratory journal	E5

	Autor – Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
55	Vogelmeier - 2012	Once-daily QVA149 provides superior bronchodilation and improves lung function versus twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: The illuminate study	Thorax Conference: British Thoracic Society Winter Meeting 2012 London United Kingdom Conference Start: 20121205 Conference End: 20121207 Conference Publication: (var pagings)	A3
56	Vogelmeier - 2013	Comparison of COPD exacerbations with once-daily QVA149 versus twice-daily salmeterol/fluticasone combination: The ILLUMINATE study	Thorax Conference: British Thoracic Society Winter Meeting 2013 Westminster United Kingdom Conference Start: 20131204 Conference End: 20131206 Conference Publication: (var pagings)	E3
57	Vogelmeier - 2013	Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study	The Lancet Respiratory Medicine	A3
58	IQWiG - 2012	[Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]	IQWiG	E5
59	Banerji - 2014	Once-Daily Dual Bronchodilation With QVA149 Reduces COPD Exacerbations: Results From the IGNITE Program	Chest	E4
60	Bateman - 2014	Comparison of COPD Exacerbations With Once-Daily QVA149 Versus Twice-Daily Salmeterol/Fluticasone Combination: The ILLUMINATE Study	Chest	E3
61	D'Urzo - 2012	Four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease	Canadian Family Physician	A3
62	Mezzi - 2014	Once-Daily QVA149 Demonstrates Superior Outcomes in COPD Patients Previously Treated With Fixed-Dose Long-Acting beta2-Agonist/Inhaled Corticosteroid (LABA/ICS): The ILLUMINATE Study	Chest	E3
63	Mezzi - 2014	LABA/LAMA Dual Bronchodilation as a Paradigm Shift in COPD Therapy: Overview of the QVA149 IGNITE Program	Chest	E5
64	Vogelmeier - 2013	Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study.[Erratum appears in Lancet Respir Med. 2013 Apr;1(2):101]	The Lancet Respiratory Medicine	A3

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
1	Fabbri LM - 2009	Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials	Lancet	E2
2	Whale CI - 2008	Systemic and bronchodilator effects of inhaled rac-formoterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study	British journal of clinical pharmacology	E5
3	Nicolini A - 2012	Short term effects of tiotropium on COPD patients treated with long acting bronchodilators	Tanaffos	E5
4	Jung KS - 2012	Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study	Respiratory medicine	E1
5	Celli B - 2009	Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease	American journal of respiratory and critical care medicine	E4
6	Rutten-van-Mölken MP - 2006	Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages?	Chest	E4
7	Jones PW - 2011	Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD	Respiratory medicine	E5
8	Tashkin DP - 2012	Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials	International journal of chronic obstructive pulmonary disease	E5
9	Bjermer L - 2013	Local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared with tiotropium in patients with COPD	Respiratory medicine	E5
10	Buhl - 2012	[Early treatment of COPD with tiotropium]	Pneumologie	E5
11	Hanania NA - 2005	The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD	Pulmonary pharmacology & therapeutics	E5
12	Barnes PJ - 2010	Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design	Pulmonary pharmacology & therapeutics	E5
13	Wang T - 2011	Comparative study on the efficacy of tiotropium bromide inhalation and oral doxofylline treatment of moderate to severe stable chronic obstructive pulmonary disease	Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban [Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences]	E1
14	Di Lorenzo G - 1998	Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. SLMT02 Italian Study Group	Clinical therapeutics	E4
15	Stull DE - 2011	Application of latent growth and growth mixture modeling to identify and characterize differential responders to treatment for COPD	Contemporary clinical trials	E5
16	Cegla - 2002	[Course of Severe COPD with and without Physiotherapy with the RC-Cornet(R)]	Pneumologie	E2
17	Vestbo J - 2005	Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease	Thorax	E5
18	Oostenbrink JB - 2004	One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease	The European respiratory journal	E5
19	Cegla UH - 2002	Course of severe COPD with and without physiotherapy with the RC-Cornet: A randomized 2 years long-term study. [German]	Pneumologie	E2
20	Crim C - 2009	Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results	The European respiratory journal	E4
21	Beeh - 2000	[efficacy and safety of salmeterol in long-term therapy in patients with chronic obstructive airway diseases]	Pneumologie	E1
22	Calverley PM - 2010	Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results	Thorax	E4

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
23	Calverley PM - 2011	Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study	Chest	E4
24	Donohue JF - 2008	Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial	Therapeutic advances in respiratory disease	E4
25	Bleecker ER - 2012	ADRB2 polymorphisms and budesonide/formoterol responses in COPD	Chest	E5
26	- 2013	Indacaterol vs. tiotropium for severe COPD	Drug and therapeutics bulletin	E5
27	Vestbo J - 2009	Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD	Thorax	E4
28	Rabe KF - 2013	Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial	Chest	E3
29	Balkissoon R - 2012	Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: A randomised, double-blind comparison	COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	E5
30	Fabbri - 2011	Tiotropium reduced exacerbations more than salmeterol in moderate-to-very severe COPD	Annals of internal medicine	E5
31	Ferguson GT - 2009	Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study	Chest	E4
32	Niewoehner DE - 2007	Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD	Chest	E3
33	D'Urzo AD - 2012	Four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease	Canadian family physician Médecin de famille canadien	E5
34	Donohue J - 2011	Dose-related efficacy of GSK573719: A long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) with sustained 24-hour activity in COPD	Chest Conference: CHEST 2011 Honolulu, HI United States Conference Start: 20111022 Conference End: 20111026 Conference Publication:	E5
35	Suzuki H - 2007	Efficacy of long-acting bronchodilator inhalation on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results of a randomized control study	Chest	E1
36	Kerwin E - 2011	Quality of life following 26 weeks of mometasone furoate/formoterol therapy: Results from two phase three trials in subjects with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease	Chest Conference: CHEST 2011 Honolulu, HI United States Conference Start: 20111022 Conference End: 20111026 Conference Publication:	E5
37	Doherty D - 2011	Efficacy and safety of mometasone furoate/formoterol in subjects with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results from two phase three 26-week trials	Chest Conference: CHEST 2011 Honolulu, HI United States Conference Start: 20111022 Conference End: 20111026 Conference Publication:	E5
38	Maltais - 2013	Effect of fluticasone propionate/salmeterol plus tiotropium versus tiotropium on walking endurance in COPD	European respiratory journal	E5
39	McDonough C - 2010	TORCH study results: pharmacotherapy reduces lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease	Hospital practice	E5
40	Sugawara T - 2009	Comparison of adherence and efficacy between inhaled salmeterol and transdermal tulobuterol patch in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disorder	Journal of the American Geriatrics Society	E5
41	Hodder R - 2007	Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids	International journal of chronic obstructive pulmonary disease	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
42	Taccola M - 1999	Salmeterol versus slow-release theophylline in patients with reversible obstructive pulmonary disease	Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro , IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli , Secondo ateneo	A2
43	Sepracor-Inc; - 2003	A multicenter, open-label, randomized, active-controlled, parallel group chronic safety study of (R,R)-formoterol in the treatment of subjects with chronic obstructive pulmonary disease	ClinicalTrials gov [http://clinicaltrials gov]	A2
44	Sepracor-Inc; - 2003	A double-blind, double-dummy, randomized, placebo and active-controlled, multicenter, parallel-group study of (R,R)-formoterol in the treatment of subjects with chronic obstructive pulmonary disease	ClinicalTrials gov [http://clinicaltrials gov]	A2
45	Sepracor; - 2004	A double-blind, double-dummy, randomized, placebo and active-controlled, multicenter, parallel group study of (R,R)-formoterol in the treatment of subjects with chronic obstructive pulmonary disease	ClinicalTrials gov [http://clinicaltrials gov]	A2
46	Matera MG - 1996	A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease	Respiratory medicine	E5
47	Halpin DM - 2011	Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT trial	Lung	E4
48	Geisler LS - 1988	Bronchodilating effect of formoterol metered-dose aerosol in three different dosages. [German]	Atemwegs und Lungenkrankheiten	A1
49	GlaxoSmithKline - 2006	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to investigate the long-term effects of salmeterol/fluticasone propionate (SERETIDE/VIANI/ADVAIR) 50/500mcg bd, salmeterol 50mcg bd and fluticasone propionate 500mcg bd, all delivered via the DISKUS/ACCUHALER inhaler, on the survival of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) over 3 years of treatment.[SCO30003]	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E4
50	GlaxoSmithKline - 2005	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical trial evaluating the effect of the fluticasone propionate/salmeterol combination product 250/50mcg bid via DISKUS and salmeterol 50mcg bid via DISKUS on lung hyperinflation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
51	Donohue JF - 2007	Long-term safety of nebulized formoterol in COPD: an open-label active-controlled extension study	Chest	E4
52	Watz H - 2012	Effects Of Indacaterol On Lung Volumes And Physical Activity In Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	A2
53	Boehringer IP - 2005	A trial evaluating the efficacy and safety of inhaled tiotropium 18 µg qd in patients with COPD and a concomitant diagnosis of asthma	ClinicalTrials gov [http://clinicaltrials gov]	A2
54	Chapman KR - 2010	Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concomitantly treated with tiotropium or salmeterol [Abstract]	Primary Care Respiratory Journal	E2
55	Khindri S - 2009	The effect of indacaterol maleate on dynamic lung hyperinflation in patients with COPD [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
56	Nonikov V - 2009	Indacaterol once-daily reduces days of poor control in COPD over 52 weeks of treatment [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E4

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
57	Rose E - 2012	Pharmacokinetic (PK) Bioequivalence And Comparable Efficacy/Safety Were Demonstrated With Pearl Therapeutics' Formoterol Fumarate MDI (FF-MDI, PT005) Compared To Foradil(R) Aerolizer(R) In A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study In Patients With Moderate To Very-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
58	Kerwin E - 2010	Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD: results from ACCORD COPD 1 [Abstract]	Chest	E5
59	Worth H - 2009	Improved exercise tolerance with budesonide/formoterol vs placebo and formoterol in COPD patients [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
60	Reisner C - 2011	Novel Combination Of Glycopyrrolate And Formoterol MDI (GFF-MDI) Provides Superior Bronchodilation Compared To Its Components Administered Alone, Tiotropium DPI, And Formoterol DPI In A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
61	Rennard SI - 2009	Once-daily indacaterol provides effective bronchodilation over 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Abstract]	Chest	E4
62	Fabbri LM - 2009	Cardiovascular safety of qva149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium, compared with indacaterol and placebo in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
63	Noord JA - 2009	Qva149, a novel combination of indacaterol and glycopyrronium, demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
64	Laties A - 2010	Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (bud/fm pmdi) on ophthalmologic assessments in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: results from a 1-year, randomized, controlled clinical trial [Abstract]	Chest	E4
65	Rennard SI - 2010	Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM pMDI) on bone mineral density (BMD) in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: results from a 1-year, randomized, controlled clinical trial [Abstract]	Chest	E4
66	Fuhr R - 2010	Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide 400 µ g compared with placebo and tiotropium 18 µ g qd in moderate to severe COPD patients [Abstract]	Chest	E5
67	Fuhr R - 2010	Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide compared with tiotropium and placebo in patients with moderate to severe COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
68	Magnussen H - 2010	Efficacy And Safety Of Aclidinium Bromide 400 mcg BID Compared With Placebo And Tiotropium In Patients With Moderate To Severe COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
69	Sliwinski P - 2010	Efficacy and safety of once-daily aclidinium bromide 200 mg in combination with formoterol in patients with COPD [Abstract]	Thorax	E5
70	Mahler A - 2011	Combining Once-Daily Bronchodilators In COPD: Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
71	Feldman G - 2012	Safety And Tolerability Of The GSK573719/Vilanterol Combination In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
72	Tanabe N - 2012	Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD	COPD	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
73	Kerwin E - 2010	Twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: Efficacy and safety results from ACCORD COPD I [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
74	Kerwin EM - 2011	Twice-Daily Aclidinium Bromide In COPD Patients: Nighttime Symptoms And Rescue Medication Use In Accord COPD I [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
75	D'Urzo A - 2011	Safety And Tolerability Of Twice Daily Aclidinium Bromide In COPD Patients: Accord COPD I [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
76	Rennard SI - 2012	Effect Of Roflumilast Treatment Added To Tiotropium On Dyspnea In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E2
77	Bedard ME - 2011	Tiotropium Improves Walking Endurance In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
78	Paggiaro PL - 2009	Improvements in breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with roflumilast and tiotropium [Abstract]	Chest	E4
79	Rennard SI - 2010	A Novel Glycopyrrolate Metered Dose Inhaler Formulation Demonstrates Superior Bronchodilator Efficacy Relative To Placebo And Comparable Efficacy And Safety To Spiriva(R) Handihaler(R) In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
80	Maltais F - 2012	Effect Of Fluticasone-Salmeterol Combination+Tiotropium Vs Tiotropium On Exercise Tolerance, The Cause Of Exercise Limitation And Lung Volumes In COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
81	Southard JG - 2011	Long-Term Tolerability Of Budesonide/Formoterol Pressurized Metered-Dose Inhaler In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease And A History Of Exacerbations [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E4
82	Ichinose M - 2010	Patient-reported outcomes (PROs) and reliever use in Japanese and European patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving formoterol 4.5 and 9 microg twice daily: Results of the OCEAN phase III study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress; 2010 Sep 18 22 ; Barcelona , P 4591	E5
83	Berton DC - 2009	Comparative effects of formoterol monotherapy versus formoterol plus tiotropium on dynamic hyperinflation and exercise tolerance in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
84	Diba C - 2009	Effect of bronchodilator on ventilation heterogeneity in COPD [Abstract]	Respirology	E5
85	Chapman KR - 2009	Additional clinical benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with roflumilast and salmeterol [Abstract]	Chest	E2
86	GlaxoSmithKline - 2005	Long-Term Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Salmeterol and the Additive Effect of Ipratropium [SLGF55]	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	A3
87	Martinez F - 2010	Benefit of roflumilast therapy added to salmeterol in patients with varying chronic obstructive pulmonary disease severity [Abstract]	Chest	E2
88	Cheng SL - 2012	Comparing Treatment Efficiency With High And Medium Doses Of Salmeterol/Fluticasone In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective And Randomized Study [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E2
89	Nungtjik AK - 2009	Efficacy of Combination of Fluticasone Propionate/Salmeterol in a Single Inhaler (Diskus) on Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Abstract]	Respirology	E5
90	Quinn D - 2010	A Novel Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulation Demonstrates Comparable Bronchodilator Efficacy Relative To Foradil(R) Aerolizer(R) And Favorable Safety Outcomes In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
91	Lötvall J - 2009	Indacaterol once-daily improves day and night-time symptom control in COPD patients: a 26-week study versus placebo and tiotropium [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E4

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
92	Vogelmeier C - 2009	Once-daily indacaterol provides effective 24-hour bronchodilation in copd: a double-blind comparison with tiotropium [Abstract]	Chest	E5
93	Worth H - 2009	Safety and tolerability of indacaterol once-daily in COPD patients versus placebo and tiotropium: a 26-week study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E4
94	Maltais F - 2010	Aclidinium Bromide Improves Exercise Endurance, Dyspnea And Inspiratory Capacity In Patients With Moderate To Severe COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
95	Casaburi R - 2010	Aclidinium bromide improves exercise endurance and decreases exertional dyspnoea in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
96	Vestbo J - 2009	Fast onset of effect of aclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic antagonist, in patients with COPD [Abstract]	Thorax	E5
97	Celli B - 2010	Aclidinium bromide improves resting lung function in patients with moderate to severe COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
98	GlaxoSmithKline - 2005	A mult-centre, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the impact on quality of life of adding SEREVENT 50µg bid via MDI to patients' existing therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
99	Campbell LM - 2002	Budesonide/formoterol in a single inhaler (symbicort(r)) reduces severe exacerbations in patients with moderate to severe COPD [Abstract]	Thorax	A4
100	Kelleher D - 2011	Phase II study of once-daily GSK573719 inhalation powder, a new long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
101	Nonikov V - 2009	Indacaterol once-daily improves symptom control in COPD patients: a 52-week evaluation vs placebo (pbo) and formoterol (for) [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E4
102	Bateman ED - 2011	The ATTAIn study: Safety and tolerability of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E4
103	Welte T - 2009	Budesonide/formoterol added to tiotropium improves exacerbations and exacerbation-related antibiotic use in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
104	Welte T - 2009	Budesonide/formoterol added to tiotropium improves the management of COPD patients [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
105	Welte T - 2009	Budesonide/formoterol added to tiotropium is well tolerated and reduces risk of severe exacerbations in COPD patients [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
106	Welte T - 2009	Budesonide/formoterol added to tiotropium improves lung function, health status, symptoms & morning activities in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
107	GlaxoSmithKline - 2005	Dose response to inhaled salmeterol in chronic obstructive pulmonary disease	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
108	Welte T - 2009	Addition of budesonide/formoterol to tiotropium reduces the number of exacerbation days compared with tiotropium alone [Abstract]	Chest	E5
109	Hanania NA - 2010	Triple therapy of fluticasone propionate/salmeterol combination 250/50 mcg and tiotropium improves lung function compared to tiotropium monotherapy: [Abstract]	Chest	E4
110	Olson T - 2009	Cardiac consequences of obstruction during exercise: benefits of broncodilation [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	A2
111	Magnussen H - 2010	Comparison Of Tiotropium+Salmeterol Vs. Fluticasone+Salmeterol On Lung Volumes, Exercise Tolerance And Locus Of Symptom Limitation [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
112	Kempsford R - 2010	GW642444, a Novel Inhaled Long-acting Beta2 Adrenoceptor Agonist), At Single Doses Of 25, 50 And 100mcg, Is Well Tolerated And Demonstrates Prolonged Bronchodilation In COPD Patients [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
113	GlaxoSmithKline; - 2005	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to compare efficacy and tolerability of salmeterol (50 Å-g b.i.d., SereventÅ® DiskusÅ®) and a combination of ipratropium/fenoterol (40/100 Å-g q.i.d., BerodualÅ® MDI) in patients with mild-to-moderate chronic obstructive lung disease (COPD) [SMS40308]	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
114	Beier - 2013	Efficacy and safety of aclidinium bromide vs placebo and tiotropium in COPD: A phase IIIb study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
115	Beier - 2013	Improvement in COPD symptoms with aclidinium bromide vs placebo and tiotropium: A phase IIIb study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
116	Beier - 2013	Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with tiotropium and placebo in patients with moderate-to-severe COPD: a phase IIIb study	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
117	Beier - 2013	Improvements In COPD symptoms and rescue medication use with aclidinium bromide compared with tiotropium and placebo: a phase IIIb study	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
118	Worth H - 2009	Budesonide/formoterol improves exercise tolerance compared with placebo and formoterol in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
119	Fukuchi Y - 2012	Budesonide/Formoterol Via Turbuhaler(R) Vs. Formoterol Via Turbuhaler(R) In Patients With Moderate To Severe COPD: Phase III Multinational Study Results [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
120	Erb D - 2010	Safety And Efficacy Of Fluticasone Propionate/Salmeterol Hydrofluoroalkane 134a Metered-Dose-Inhaler Vs. Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS In Subjects With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
121	Chapman KR - 2010	Patient handling and preference for the single-dose dry-powder inhalers used with indacaterol and tiotropium [Abstract]	Chest	E5
122	Vestbo J - 2009	Rate of onset of action of aclidinium bromide, a novel, long-acting, muscarinic antagonist [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
123	Reisner C - 2011	Fixed combination of glycopyrrolate and formoterol MDI (GFF-MDI) demonstrates superior inspiratory capacity (IC) compared to tiotropium DPI (Tio) following 7 days dosing, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress; 2011 September 24 28 ; Amsterdam , The Netherlands	E5
124	Fogarty C - 2010	The bronchodilatory effect of NVA237 inhaled once daily in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
125	Overend T - 2010	Dose Response Of NVA237, A Long-acting Muscarinic Antagonist For The Treatment Of COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
126	GlaxoSmithKline - 2005	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of Inhaled Salmeterol Xinafoate 50Å-g bd and Inhaled Salmeterol Xinafoate 100Å-g bd With Placebo, All Administered via the Metered-Dose Inhaler, in the Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [SLGT28]	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
127	Sliwinski P - 2010	Efficacy and safety of once-daily aclidinium bromide 200 µG in combination with formoterol in patients with COPD [Abstract]	Thorax	A3

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
128	Sechaud R - 2010	The pharmacokinetics of inhaled NVA237 in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
129	Trivedi - 2013	Efficacy and safety of umeclidinium monotherapy once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
130	Hanania NA - 2010	Dose-related efficacy of vilanterol trifenate (VI) in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
131	Lötvall J - 2010	Safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol trifenate (FFVI) in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
132	Hanania N - 2010	Safety of vilanterol trifenate (VI) in a COPD dose-ranging study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
133	Church - 2012	An analysis of the dose response of umeclidinium (GSK573719) administered once or twice daily in patients with COPD	Chest	E5
134	Church A - 2012	Umeclidinium (GSK573719) dose response and dosing interval in COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E5
135	Kerwin EM - 2011	Efficacy And Safety Of Indacaterol 75 G Once Daily In Patients With Moderate-To-Severe COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
136	Beeh KM - 2009	Effect of indacaterol maleate on dynamic lung hyperinflation in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
137	Balint B - 2009	Fast onset of bronchodilation with indacaterol in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
138	Chung F - 2009	Safety and tolerability of indacaterol over 52 weeks of treatment in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E4
139	Magnussen H - 2009	Indacaterol once-daily is equally effective dosed either in the evening or morning in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
140	Laforce C - 2009	Sustained 24-hour efficacy of once-daily indacaterol in patients with COPD [Abstract]	Chest	E5
141	O'Donnell DE - 2010	Effect Of Indacaterol On Exercise Endurance In Patients With Moderate-to-severe COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
142	Tutuncu A - 2012	Dose-Ranging Study To Assess The Safety And Pharmacokinetic Profile Of Nebulized Glycopyrrolate (EP-101) Using High Efficiency Nebulizer In COPD Patients [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
143	Welte T - 2009	Budesonide/formoterol added to tiotropium provides rapid improvements in lung function and ability to undertake morning activities [Abstract]	Chest	E5
144	GlaxoSmithKline - 2005	A Study to Determine the Effects of Chronic Dosing With Inhaled Salmeterol on Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease [SLGH42]	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
145	Reisner C - 2012	Pearl Therapeutics' Combination LAMA/LABA MDI MDI, PT003) Provides A Significant Benefit On Home Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) And Reduces The Need For Rescue Albuterol Use Compared To Its Components Administered Alone, Spiriva(R) Handihaler(R), And Foradil(R) Aerolizer(R) In A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
146	Maltais - 2013	Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: Two randomised clinical trials [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
147	Sciurba FC - 2011	The efficacy and safety of tiotropium Handihaler, 18 µg, once daily plus PRN salbutamol versus placebo plus prn salbutamol in COPD subjects naive to maintenance therapy [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E4
148	Abe T - 2010	The combination therapy with inhaled tiotropium bromide and transdermal tulobuterol in COPD improves the peripheral airway function [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
149	Fonseca-Reis LF - 2010	A role of tiotropium in patients with severe COPD subject to a supervised program of exercises [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5
150	Ichinose M - 2009	Effects of combined treatment with inhaled tiotropium and tulobuterol patch in patients with COPD [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
151	Moitheennazima B - 2009	The short-term effects of arformoterol added to maintenance tiotropium therapy on airflow obstruction and hyperinflation and exercise capacity in copd patients [Abstract]	Chest	E5
152	Nishimura - 2011	Therapeutic Effect Of Switching Tiotropium Handihaler To Respimat Soft MistTM; Inhaler In The Patients With COPD: The Difference Of Adverse Events And Adherence To Manipulations Between Inhaler Devices [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
153	Cooper CB - 2012	Relationship Between Quality Of Life And Exercise Endurance In A Long-Term Study Of Tiotropium In COPD Patients [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E4
154	Rabe K - 2009	Roflumina, a pde4 inhibitor, improves lung function in patients with COPD treated with tiotropium [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E2
155	Kerwin E - 2011	ACCORD COPD I: Improvements in nighttime symptoms and rescue medication use in COPD with twice-daily aclidinium bromide[Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
156	D'Urzo A - 2011	ACCORD COPD I: Safety and tolerability of twice daily aclidinium bromide in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
157	Gelb A - 2011	ACCORD COPD I: Twice-daily aclidinium bromide improves quality of life and dyspnea in COPD patients [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
158	Sun LH - 2007	Evaluation of clinical effect and safety of tiotropium bromide in treating stable chronic obstructive pulmonary disease	Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi	A1
159	Prakash O - 2006	The clinico-physiological effect of inhaled tiotropium bromide and inhaled ipratropium bromide in severe chronic obstructive pulmonary disease	Indian Journal of Allergy Asthma Immunology	E5
160	Bogdan MA - 2010	Efficacy And Safety Of Inhaled Formoterol 4.5 And 9 1/4g Twice Daily In Japanese And European Patients With COPD: Results Of A Phase III Study [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
161	Calverley P - 2002	Effect of Budesonide/Formoterol on severe exacerbations and lung function in moderate to severe COPD	Thorax	E2
162	Rytila P - 2009	Long-term safety of inhaled formoterol in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
163	Studart FS - 2010	Short-term impact of formoterol three times versus twice a day in COPD patients: a randomized controlled trial [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
164	Anderson P - 2002	Budesonide/Formoterol in a single inhaler (Symbicort®) provides early and sustained improvement in lung function in moderate to severe COPD	Thorax	A4
165	Tzani P - 2010	Reduction in air trapping and dyspnea with an extrafine combination of beclomethasone and formoterol in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona , Spain, September 18 22	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
166	Izquierdo JL - 2009	The pde4 inhibitor roflumilast provides additional clinical benefit in COPD patients receiving salmeterol [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E2
167	Du Y - 2012	Anti-β2-Adrenoreceptor Antibody Reduced By Salmeterol/Fluticasone Propionate In Smokers With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
168	Jiang Y - 2009	Effects of Salmeterol/Fluticasone Propionate on Inflammation and Innate Immunity in COPD [Abstract]	Respirology	E5
169	Dransfield MT - 2011	Effect Of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50) On Arterial Stiffness In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
170	Calverley P - 2009	Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) improves survival in COPD over three years: on-treatment analysis from the TORCH study [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	A2
171	O'Donnell DE - 2011	Impact Of Inhaled Fluticasone/Salmeterol Combination On Respiratory Physiology In Patients With Milder COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
172	Jenkins C - 2009	Salmeterol/fluticasone propionate (SFC) is efficacious in GOLD stage II COPD patients: analysis from the TORCH study [Abstract]	American Thoracic Society International Conference; 2009 May 15 20 ; San Diego	E2
173	Marco F - 2009	Protective effects of salmeterol on impeded alveolar-capillary gas transfer with saline solution in COPD patients: preliminary results [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 12 16	E5
174	Aalbers R - 2012	Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the Respimat inhaler in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E5
175	Dahl - 2013	Dual bronchodilation with QVA149 and the free combination of indacaterol and glycopyrronium are equally safe and well tolerated in patients with COPD: The BEACON study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
176	GlaxoSmithKline - 2005	A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, comparison of salmeterol xinafoate inhalation Rotadisk versus placebo in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with current medications	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
177	GlaxoSmithKline - 2005	A multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of salmeterol xinafoate inhalation aerosol versus ipratropium bromide and albuterol sulfate inhalation aerosol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	GlaxoSmithKline Clinical Study Register	E5
178	Mahler - 2013	Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in patient-reported dyspnea compared to tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: The BLAZE study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
179	Mahler - 2013	Superior lung function with once-daily QVA149 translates into improvements in patient-reported breathlessness compared with placebo and tiotropium in COPD patients: the BLAZE study	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
180	Kempford R - 2012	A Repeat Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled 'Thorough QT/QTc Study' To Assess The Cardiac Safety Of Fluticasone Furoate (FF) And Vilanterol (VI) Administered In Combination [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
181	Wedzicha - 2013	A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
182	Kerwin - 2013	Cardiovascular safety of nebulized glycopyrrolate (SUN-101) compared with tiotropium, ipratropium and placebo in patients with COPD	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
183	Orevillo C - 2011	Glycopyrrolate MDI demonstrates comparable efficacy and safety to tiotropium DPI in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress;2011 September 24 28 ; Amsterdam , The Netherlands	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
184	Watz - 2013	Effect of aclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
185	Beeh - 2013	Aclidinium bromide improves exercise endurance and dynamic hyperinflation and decreases exertional dyspnoea in patients with moderate-to-severe COPD	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
186	Watz - 2013	Aclidinium bromide improves static lung function and hyperinflation in patients with moderate-to-severe COPD	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
187	Beeh - 2013	Effects of aclidinium bromide on exercise endurance, dynamic hyperinflation, physical activity and exertional dyspnoea in patients with moderate to severe COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
188	Gelb A - 2012	Long-term safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: A one-year, double-blind study [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E4
189	Dal-Negro RW - 2011	Formoterol, but not indacaterol, induces transient hypoxemia in severe COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
190	Jones CDS - 2010	The combined effect of tiotropium and formoterol on the functional status of patients with moderate-to-severe COPD [Dissertation]	University of Texas at Arlington	E5
191	Hoshino - 2013	Effects of combining tiotropium and salmeterol/fluticasone propionate on airway dimensions in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
192	Denis MK - 2009	Nebulized formoterol improved efficacy and increased patient satisfaction compared with ipratropium/albuterol MDI [Abstract]	American Thoracic Society International Conference, May 15 20 , 2009, San Diego	E5
193	Yan L - 2010	Effect of domestic tiotropium bromide inhalation in patients with COPD at stable stage	Chinese Journal of New Drugs	A2
194	Min R - 2006	Clinical trial on tiotropium for COPD	Jiangsu Medical Journal	A1
195	Decramer M - 2011	Dose-related efficacy of GSK573719, a new long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) offering sustained 24-hour bronchodilation, in COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
196	Mehta R - 2011	Safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of single doses of GSK573719 inhalation powder, a new long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
197	Ichinose M - 2012	Budesonide/formoterol vs formoterol, both via Turbuhaler ®, in patients with moderate to severe COPD: Phase III study results [Abstract]	European respiratory journal	E5
198	Reisner C - 2012	Pearl Therapeutics' Combination LAMA/LABA MDI (GFF MDI, PT003) Provides Comparable Metabolic And ECG Safety To Spiriva(R) Handihaler(R) And Placebo In Patients With COPD [Abstract]	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
199	Reisner - 2013	Low doses of Pearl Therapeutics' LAMA/LABA Combination MDI (GFF MDI, PT003) provide superior bronchodilation compared to components and to open-label spiriva handihaler in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study in patients with COPD	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
200	Beeh KM - 2011	Once-daily NVA237 improves exercise endurance from first dose in patients with COPD: The GLOW3 trial [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
201	Drollmann A - 2012	NVA237 once daily improves exercise endurance in patients with COPD from the first dose: the GLOW3 trial [Abstract]	6th IPCRG World Conference, April 25 28 , Edinburgh	E5
202	Dahl R - 2012	QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The ENLIGHTEN study [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E4

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
203	Mahler - 2013	Patients with severe COPD show significant improvements in dyspnea and lung function with once-daily QVA149: The BLAZE study [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept 7 11 , Barcelona , Spain	E5
204	Dahl R - 2012	QVA149 once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: the Enlighten study [Abstract]	Thorax	E4
205	Martinez F - 2012	Lung function effects and safety of fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI) in patients with COPD: Mid-high dose assessment [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E4
206	Donohue - 2012	Efficacy and safety of indacaterol 75 mug once daily in patients with moderate-to-severe COPD: Pooled analysis of two phase III trials [Abstract]	Pharmacotherapy	E5
207	Segreti A - 2013	The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD	Pulmonary pharmacology & therapeutics	E5
208	Singh D - 2011	Efficacy and safety of nebulized glycopyrrolate (EP-101) for administration using high efficiency nebulizer in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Society Annual Congress, Amsterdam , The Netherlands, September 24 28	E5
209	Fogarty C - 2012	The GOLDEN-1 study: Safety and bronchodilatory effects of nebulized glycopyrrolate (EP-101) using high efficiency nebulizer in patients with COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E5
210	Wang HY - 2007	Study on efficacy and safety of tiotropium powder in patients with stable COPD	Chinese Journal of New Drugs	A2
211	Casaburi R - 2012	The effect of tiotropium on lung dynamic hyperinflation and treadmill exercise capacity in mild to moderate COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E5
212	Chapman - 2014	A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study	BMC pulmonary medicine	E5
213	Xia QP - 2007	The curative effect of tiotropium bromide in treating stable COPD	Journal of Clinical Pulmonary Medicine	A2
214	Gu W - 2007	Effects of tiotropium on the exercise endurance of patients with COPD	Journal Southeast University	A2
215	Hodder R - 2011	Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat Soft Mist Inhaler in COPD	International journal of chronic obstructive pulmonary disease	E4
216	Rezaie - 2013	Ipratropium bromide is more effective than Salmeterol - Fluticasone combination on O2 saturation patients with COPD	Journal of research in medical sciences	E5
217	Rizzato G - 2005	COPD: Immediate and sustained deterioration after withdrawal of fluticasone in patients under therapy with salmeterol + fluticasone. [Italian]	Internista	A1
218	Yang W - 2012	Effect of fluticasone propionate/salmeterol on exercise endurance in moderate-severe COPD [Abstract]	European Respiratory Journal: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna , Austria , September 1 5	E2
219	Waterman - 2013	Efficacy of nebulized (arformoterol) versus dry powder (salmeterol) beta-agonist bronchodilator therapy in patients with COPD who have suboptimal peak inspiratory flow rate	American journal of respiratory and critical care medicine	E5
220	Dahl R - 2013	Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study	Respiratory medicine	E4
221	Suzuki H - 2010	Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study	Surgery today	E1

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
222	Anzueto - 2011	Effect of budesonide/formoterol treatment on dominant predictors of exacerbations in patients with COPD	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2011 Denver, CO United States Conference Start: 20110513 Conference End: 20110518 Conference Publication: (var pagings)	E5
223	Banerji D - 2012	Once-daily glycopyrronium improves lung function in copd patients: Pooled results of the glow1 and glow2 studies	Thorax Conference: British Thoracic Society Winter Meeting 2012 London United Kingdom Conference Start: 20121205 Conference End: 20121207 Conference Publication: (var pagings)	E5
224	Bleecker - 2011	Effect of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism Gly16Arg on response to budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler in chronic obstructive pulmonary disease	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2011 Denver, CO United States Conference Start: 20110513 Conference End: 20110518 Conference Publication: (var pagings)	E5
225	Celli BR - 2009	Bronchodilator reversibility and onset with budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM pMDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Annals of Allergy, Asthma and Immunology Conference: 2009 Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI Miami, FL United States Conference Start: 20091105 Conference End: 20091110 Conference Publication: (va	E5
226	Celli - 2010	Relationship between clinically meaningful changes in dyspnea score and efficacy outcomes in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM PMDI)	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2010 New Orleans, LA United States Conference Start: 20100514 Conference End: 20100519 Conference Publication: (var pagings)	E5
227	Celli BR - 2011	Bronchodilator responsiveness and onset of effect with budesonide/ formoterol pMDI in COPD	Respiratory medicine	E5
228	Decramer M - 2012	Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment	Respiratory medicine	E5
229	Decramer M - 2013	Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use	Respiratory medicine	E5
230	Di Lorenzo G - 1998	Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of inhaled salmeterol and oral theophylline in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease	Clinical therapeutics	A3
231	DiSantostefano RL - 2013	Which patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from the addition of an inhaled corticosteroid to their bronchodilator? A cluster analysis	BMJ Open	E5
232	Donohue - 2012	Safety and tolerability of acclidinium bromide in patients with COPD: Pooled results from long-term phase iii studies	Chest Conference: CHEST 2012 Atlanta, GA United States Conference Start: 20121020 Conference End: 20121025 Conference Publication: (var pagings)	E4

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
233	Donohue - 2013	Cardiovascular and cerebrovascular safety of once-daily indacaterol 75 mcg in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease	Journal of the American Pharmacists Association Conference: APhA2013 Los Angeles, CA United States Conference Start: 20130301 Conference End: 20130304 Conference Publication: (var pagings)	E4
234	Ferguson - 2013	Efficacy of olodaterol once daily (QD) via respimat in GOLD 2/3 COPD patients not receiving background therapy: Pooled data from 48-week studies	Chest Conference: CHEST 2013 Chicago, IL United States Conference Start: 20131026 Conference End: 20131031 Conference Publication: (var pagings)	E5
235	Frith P - 2013	Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: The shine study	Respirology Conference: 2013 Annual Scientific Meetings of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australian and New Zealand Society of Respiratory Science Darwin, NT Australia Conference Start: 20130322 Conference End: 20130327 Conf	A3
236	Janssens W - 2013	Quality and reproducibility of spirometry in COPD patients in a randomized trial (UPLIFT)	Respiratory medicine	E4
237	Jones - 2010	Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM PMDI) on the relationship between clinically meaningful changes in the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and other outcomes in patients with GOLD stage II-IV COPD	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2010 New Orleans, LA United States Conference Start: 20100514 Conference End: 20100519 Conference Publication: (var pagings)	E5
238	Kleerup E - 2001	The effect of indacaterol once-daily on health-related quality of life, symptoms and rescue medication use in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: Pooled analysis of six month data	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2010 New Orleans, LA United States Conference Start: 20100514 Conference End: 20100519 Conference Publication: (var pagings)	E5
239	Matsuyama W - 2008	Erratum: Use of tiotropium bromide for pre-operative treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients: Comparison with oxitropium bromide (Internal Medicine 2007 vol. 46 (17) 1373))	Internal medicine	E5
240	Paggiaro PL - 2004	Improvements in breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with roflumilast and tiotropium	Chest Conference: American College of Chest Physicians Annual Meeting, CHEST 2009 San Diego, CA United States Conference Start: 20091031 Conference End: 20091105 Conference Publication: (pagings)	A3
241	Ram FSF - 2011	Tiotropium mist inhaler for COPD increases risk of mortality compared with placebo	Evidence-Based Medicine	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
242	Rennard - 2009	(va	Chest Conference: American College of Chest Physicians Annual Meeting, CHEST 2009 San Diego, CA United States Conference Start: 20091031 Conference End: 20091105 Conference Publication: (pagings)	E5
243	Sachs - 2013	Pooled cardiac safety analysis of 48-week administration of olodaterol once daily (QD) via Respimat versus placebo and formoterol twice daily (BID) in patients with COPD	Chest Conference: CHEST 2013 Chicago, IL United States Conference Start: 20131026 Conference End: 20131031 Conference Publication: (var pagings)	E4
244	Tashkin D - 2011	Cardiovascular adverse events according to gold stage in the uplift trial	COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Conference: COPD7 Birmingham United Kingdom Conference Start: 20100630 Conference End: 20100702 Conference Publication: (var pagings)	E4
245	Tashkin - 2013	Efficacy outcomes with budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM pMDI) according to global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) classification at baseline in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Chest Conference: CHEST 2013 Chicago, IL United States Conference Start: 20131026 Conference End: 20131031 Conference Publication: (var pagings)	E5
246	Tashkin DP - 2011	Reduced reporting of respiratory failure in the UPLIFT trial	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2010 New Orleans, LA United States Conference Start: 20100514 Conference End: 20100519 Conference Publication: (var pagings)	E4
247	Tashkin DP - 2010	Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: The UPLIFT trial	Expert review of respiratory medicine	E5
248	Tashkin DP - 2010	Bronchodilator responsiveness to formoterol (FM)-Containing treatments by Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) severity classification	Journal of Allergy and Clinical Immunology Conference: 2010 Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI New Orleans, LA United States Conference Start: 20100226 Conference End: 20100302 Conference Publication: (var p	E5
249	Tashkin DP - 2011	Bronchodilator responsiveness to formoterol (FM)-containing treatments based on measures of pulmonary function and lung volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Journal of Allergy and Clinical Immunology Conference: 2011 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI Annual Meeting San Francisco, CA United States Conference Start: 20110318 Conference End: 20110322 Conference Publication: (var paging	E5
250	Tashkin - 2013	Annual rates of change in pre-vs. post-bronchodilator FEV1 and FVC over 4 years in moderate to very severe COPD	Respiratory medicine	E5
251	Trivedi - 2014	Umeclidinium in patients with COPD: A randomised, placebo-controlled study	European respiratory journal	E5

	Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
252	Weaver - 2009	Effect of patient sex on forced expiratory volume in 1 second in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease receiving budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler	Chest Conference: American College of Chest Physicians Annual Meeting, CHEST 2009 San Diego, CA United States Conference Start: 20091031 Conference End: 20091105 Conference Publication: (var pagings)	E5
253	Yang W - 2011	Effect of fluticasone propionate/salmeterol on exercise endurance in moderate-severe COPD	Respirology Conference: 16th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Shanghai China Conference Start: 20111103 Conference End: 20111106 Conference Publication: (var pagings)	E2
254	IQWiG - 2012	[Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]	Not applicable	E5
255	Budulac SE - 2012	Multidrug resistance-associated protein 1 and lung function decline with or without long-term corticosteroids treatment in COPD	European journal of pharmacology	E2
256	D'Agostino B - 2010	Exercise capacity and cytochrome oxidase activity in muscle mitochondria of COPD patients	Respiratory medicine	E5
257	Greenland S - 2008	Estimating effects from randomized trials with discontinuations: the need for intent-to-treat design and G-estimation	Clinical Trials	E5
258	Nitschmann - 2007	[Impact of COPD therapy on patient survival: the TORCH Study (TOwards a Revolution in COPD Health)]. [German]	Internist	E5
259	Seeger - 2004	[Inhalation combination therapy in chronic obstructive lung disease. TRISTAN-study]. [German]	Internist	E5
260	Steurer-Stey - 2003	[Inhalation of beta-2 agonists or corticosteroids as single drugs in comparison with combination therapy of patients with COPD]. [German]	Praxis	E5
261	Wise - 2013	Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD	New England journal of medicine	A3

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-215 (Anhang): Liste der im Studienregister der FDA (<http://ClinicalTrials.gov>) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für (Umeclidinium OR GSK573719) UND (Vilanterol ODER GW642444)

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
1	Titel	QTc Study GSK573719+GW642444	E2, E3, E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Placebo Moxifloxacin Drug: Moxifloxacin Drug: GSK573719/Vilanterol 125/25mcg Drug: GSK573719 Drug: GSK573719/Vilanterol 500/100mcg Drug: Placebo DPI	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521377	
2	Titel	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Inhaled GSK573719 Drug: Inhaled GSK573719/vilanterol	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571999	
3	Titel	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD	E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK573719/GW642444 125/25mcg Drug: GSK573719 125mcg Drug: GW642444 25mcg Drug: Placebo only	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637	
4	Titel	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6, E7
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Umeclidinium/vilanterol Drug: Fluticasone propionate/salmeterol Drug: Placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764	
5	Titel	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
	Rekrutierung	Completed	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Umeclidinium bromide/Vilanterol Drug: Placebo ACCUHALER/DISKUS Drug: Fluticasone propionate/Salmeterol Drug: Placebo NDPI	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899	
6	Titel	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: UMEC /VI Drug: UMEC Drug: VI Drug: FF	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547	
7	Titel	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	E3, E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Device: Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Device: Umeclidinium 62.5 mcg Device: Vilanterol 25 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	
8	Titel	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (Mcg), Vilanterol (VI) 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Device: Umeclidinium 62.5 mcg Device: Vilanterol 25 mcg Device: Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	
9	Titel	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA) Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK573719	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976144	
10	Titel	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	E3, E6

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Rekrutierung	Recruiting	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	COPD	
	Interventionen	Drug: GSK573719/GW642444 Drug: GSK573719	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802	
11	Titel	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	E1, E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK573719/GW642444 Inhalation Powder	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388	
12	Titel	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	E3, E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK 573719 +GW642444 125/25 Drug: GSK573719 + GW642444 62.5/25 Drug: GSK 573719 125 Drug: GSK 573719 62.5 Drug: GW642444 25 Drug: Plb	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444	
13	Titel	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	E3, E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK573719/GW642444 125/25 Drug: GSK573719/GW642444 62.5/25 Drug: GSK573719 125 Drug: GSK573719 62.5 Drug: GW642444 25 Device: placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660	
14	Titel	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD	E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: 62.5/25mcg Drug: 62.5mcg Drug: 25mcg Drug: Placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313650	
15	Titel	A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers	E1
	Rekrutierung	Completed	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Inhaled GSK573719/vilanterol Drug: Inhaled GSK573719	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577680	
16	Titel	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E3, E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: UMEC/VI Inhalation Powder 62.5/25 mcg via NDPI Drug: FSC Inhalation Powder 250/50 mcg via ACCUHALER/DISKUS Drug: Placebo DISKUS Drug: Placebo NDPI	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410	
17	Titel	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: 125/25 mcg once-daily Drug: 125mcg once-daily Drug: Placebo once-daily	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887	
18	Titel	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK573719 Drug: GW573719/GW573719	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128634	
19	Titel	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E2, E3, E7
	Rekrutierung	Active, not recruiting	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: FF Drug: VI Drug: UMEC Drug: Placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	
20	Titel	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	E6

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Rekrutierung	Not yet recruiting	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Drug: Tiotropium 18 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	
21	Titel	Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Asthma	
	Interventionen	Drug: FF/GSK573719 Drug: FF/GSK573719 Drug: FF/GSK573719 Drug: FF/GSK573719 Drug: FF/GSK573719 Drug: FF Drug: FF/VI	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573624	
22	Titel	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: 500mcg/25mcg once daily Drug: Placebo once daily	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675	
23	Titel	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: GSK573719/VI 62.5/25 Drug: GSK573719/VI 125/25 Drug: Placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636713	
24	Titel	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	
	Interventionen	Drug: FF 400 mcg Drug: UMEC 500 mcg Drug: UMEC 250 mcg Drug: VI 100 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386	
25	Titel	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study.	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: UMEC/VI 125/25 mcg Drug: UMEC/VI 62.5/25 mcg Drug: UMEC 125 mcg Drug: UMEC 62.5 mcg Drug: VI 25 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638	
26	Titel	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – Study 2	E2, E3, E6, E7
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: FF 100 mcg Drug: VI 25 mcg Drug: UMEC 62.5/125 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119286	

Tabelle 4-216 (Anhang): Liste der im Studienregister der FDA (<http://ClinicalTrials.gov>) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Anoro[®] ODER Laventair[®] ODER Umeclidinium/Vilanterol

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
1	Titel	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of FluticasoneFuroate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: UMEC /VI Drug: UMEC Drug: VI Drug: FF	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691547	
2	Titel	Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Characterise the Exposure of Fluticasone Furoate (FF), Vilanterol (VI) and Umeclidinium (UMEC) at Two Different Doses	E3
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	
	Interventionen	Drug: FF 400 mcg Drug: UMEC 500 mcg Drug: UMEC 250 mcg Drug: VI 100 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894386	
3	Titel	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (Mcg), Vilanterol (VI) 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	

Studien-Nr.		Studie	Ausschluss-kriterium
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Device: Umeclidinium 62.5 mcg Device: Vilanterol 25 mcg Device: Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	
4	Titel	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6, E7
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: UMEC/VI Inhalation Powder 62.5/25 mcg via NDPI Drug: FSC Inhalation Powder 250/50 mcg via ACCUHALER/DISKUS Drug: Placebo DISKUS Drug: Placebo NDPI	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410	
5	Titel	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	E3, E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	Has Results	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Device: Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Device: Umeclidinium 62.5 mcg Device: Vilanterol 25 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	
6	Titel	Pharmacokinetics Of Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Chinese, a Randomized, Open Label, 3 Crossover Study.	E1
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: UMEC/VI 125/25 mcg Drug: UMEC/VI 62.5/25 mcg Drug: UMEC 125 mcg Drug: UMEC 62.5 mcg Drug: VI 25 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899638	
7	Titel	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Umeclidinium/vilanterol Drug: Fluticasone propionate/salmeterol Drug: Placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764	
8	Titel	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have	E6

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
		Symptoms on Tiotropium	
	Rekrutierung	Not yet recruiting	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Drug: Tiotropium 18 mcg	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	
9	Titel	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
	Rekrutierung	Completed	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: Umeclidinium bromide/Vilanterol Drug: Placebo ACCUHALER/DISKUS Drug: Fluticasone propionate/Salmeterol Drug: Placebo NDPI	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899	
10	Titel	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	E6
	Rekrutierung	Active, not recruiting	
	Studienergebnisse	No Results Available	
	Konditionen	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	
	Interventionen	Drug: FF Drug: VI Drug: UMEC Drug: Placebo	
	URL	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	

Tabelle 4-217 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für GSK573719 UND GW642444

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
1	Authorisiert	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	15/07/2013	E2
2	Authorisiert	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	19/04/2013	E7
3	Authorisiert	EUCTR2012-000524-18-CZ	<u>Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD</u>	20/12/2012	E6
4	Authorisiert	EUCTR2012-000525-45-GR	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	11/12/2012	E6

Studie n-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
5	Rekrutierend	NCT01636713	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 Mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo in Subjects With COPD	05/07/2012	E3
6	Nicht Rekrutierend	EUCTR2011-005914-12-DE	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	05/06/2012	E6
7	Nicht Rekrutierend	NCT01571999	Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment	03/04/2012	E1
8	Nicht Rekrutierend	NCT01521377	QTc Study GSK573719+GW642444	26/01/2012	E1
9	Rekrutierend	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	12/12/2011	E6
10	Nicht Rekrutierend	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	09/06/2011	E1
11	Nicht Rekrutierend	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	01/04/2011	E3
12	Nicht Rekrutierend	NCT01323660	<u>An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B</u>	24/03/2011	E3
13	Nicht Rekrutierend	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	15/03/2011	E3
14	Nicht Rekrutierend	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	03/03/2011	E3
15	Nicht Rekrutierend	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	02/03/2011	E3
16	Authorisiert	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	21/02/2011	E3

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
17	Nicht Rekrutierend	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	08/02/2011	E3
18	Nicht Rekrutierend	NCT01128634	Pharmacokinetic and Safety of GSK573719 and GW642444 Administered Individually and Concurrently, With Verapamilin in Healthy Subjects	20/05/2010	E1
19	Nicht Rekrutierend	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	23/12/2009	E3,E6
20	Nicht Rekrutierend	NCT00976144	Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of GSK573719 (LAMA) and GW642444 (LABA) Administered Individually and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	03/09/2009	E1

Tabelle 4-218 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Umeclidinium UND Vilanterol

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
1	Nicht Rekrutierend	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (Mcg), Vilanterol (VI) 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	12/12/2013	E7
2	Authorisiert	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	15/07/2013	E2
3	Nicht Rekrutierend	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	11/07/2013	E6, E7
4	Nicht Rekrutierend	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	13/06/2013	E6, E7

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
5	Authorisiert	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	19/04/2013	E7
6	Nicht Rekrutierend	NCT01822899	<i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</i>	28/03/2013	E6, E7
7	Rekrutierend	NCT01817764	<u>A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	21/03/2013	E6
8	Nicht Rekrutierend	NCT01777334	<i>The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD.</i>	24/01/2013	E7
9	Authorisiert	EUCTR2012-000524-18-CZ	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	20/12/2012	E6
10	Authorisiert	EUCTR2012-000525-45-GR	Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD	11/12/2012	E6
11	Rekrutierend	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	11/10/2012	E6, E7
12	Nicht Rekrutierend	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of FluticasoneFuroate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	20/09/2012	E1
13	Nicht Rekrutierend	EUCTR2011-005914-12-DE	A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD	05/06/2012	E7

Tabelle 4-219 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Anoro® ODER Laventair® ODER Umeclidinium/Vilanterol

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
-------------	--------------	---------	--------------------	-------------------------	---------------------

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
1	Nicht Rekrutierend	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (Mcg), Vilanterol (VI) 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	12/12/2013	E7
2	Nicht Rekrutierend	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium	11/07/2013	E6, E7
3	Nicht Rekrutierend	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	13/06/2013	E6, E7
4	Authorisiert	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	19/04/2013	E7
5	Nicht Rekrutierend	NCT01691547	A Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of FluticasoneFuroate, Umeclidinium and Vilanterol in Healthy Subjects	20/09/2012	E1

Tabelle 4-220 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Vilanterol UND GSK573719

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
1	Authorisiert	EUCTR2013-002239-44-DE	<u>Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2</u>	15/07/2013	E2
2	Authorisiert	EUCTR2012-005007-41-SE	<u>Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.</u>	19/04/2013	E7
3	Authorisiert	EUCTR2012-000524-18-CZ	<u>Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD</u>	20/12/2012	E6
4	Authorisiert	EUCTR2012-000525-45-GR	<u>Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD</u>	11/12/2012	E6

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
5	Nicht Rekrutierend	EUCTR2011-005914-12-DE	<u>A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD</u>	05/06/2012	E6
6	Rekrutierend	NCT01573624	<u>Evaluate the Safety, Efficacy and Dose Response of GSK573719 in Combination With Fluticasone Furoate in Subjects With Asthma</u>	05/04/2012	E1
7	Nicht Rekrutierend	NCT01571999	<u>Study to Assess the Safety and PK of GSK573719 and GSK573719/GW642444(VI) Combination in Healthy Subjects and Subjects With Severe Renal Impairment</u>	03/04/2012	E1
8	Nicht Rekrutierend	NCT01577680	<u>A Study to Assess the Effects of GSK573719/VI Combination and GSK573719 Monotherapy in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Matched Healthy Volunteers</u>	29/03/2012	E5
9	Nicht Rekrutierend	NCT01521377	<u>QTc Study GSK573719+GW642444</u>	26/01/2012	E1
10	Nicht Rekrutierend	EUCTR2010-023444-32-CZ	<u>An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.</u>	03/03/2011	E3
11	Nicht Rekrutierend	EUCTR2010-023442-75-DE	<u>An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A</u>	02/03/2011	E3
12	Authorisiert	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	21/02/2011	E3
13	Nicht Rekrutierend	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	08/02/2011	E3

Tabelle 4-221 (Anhang): Liste der im Studienregister der WHO (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Umeclidinium UND GW642444

Studien-Nr.	Rekrutierung	Main ID	Öffentlicher Titel	Datum der Registrierung	Ausschlusskriterium
1	Authorisiert	EUCTR2013-002239-44-DE	Umeclidinium bromide added onto fluticasone furoate/ vilanterol in COPD - Study 2	15/07/2013	E2
2	Authorisiert	EUCTR2012-005007-41-SE	Study To compare Umeclidinium/Vilanterol combination with Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Who Continue To have Symptoms on Tiotropium.	19/04/2013	E7
3	Authorisiert	EUCTR2012-000524-18-CZ	<u>Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD</u>	20/12/2012	E6
4	Authorisiert	EUCTR2012-000525-45-GR	<u>Study to compare umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol in COPD</u>	11/12/2012	E6
5	Nicht Rekrutierend	EUCTR2011-005914-12-DE	<u>A 14 week study where each subject takes 3 medicines (each for 2 weeks) being developed to treat COPD</u>	05/06/2012	E6

Tabelle 4-222 (Anhang): Liste der im Studienregister Pharmnet Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für GSK573719 UND GW642444

Studien-Nr.	Studie	Ausschlusskriterium
1	<u>AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2011-001645-33 - 4037396</u>	E2, E6
2	<u>An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - 2010-023442-75 - 4037152</u>	E3, E6
3	<u>A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2010-023348-33 - 4037279</u>	E3
4	<u>A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -Study 2 - 2013-002239-44 - 4039201</u>	E2, E6
5	<u>A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD - 2012-000524-18 - 4038825</u>	E6
6	<u>A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - 2011-005914-12 - 4038281</u>	E6

Tabelle 4-223 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trial Register identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für (Umeclidinium ODER GSK573719) AND (Vilanterol ODER GW642444)

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
1	EudraCT-Nummer:	2011-005914-12	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2116133	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
	Titel:	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily...	
	Startdatum:	2012-08-08	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 15.0, SOC Term: 10038738 - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	DE(Completed) EE(Completed)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	
2	EudraCT-Nummer:	2013-002239-44	E2, E7
	Sponsorprotokollnummer:	200110	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
	Titel:	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -St...	
	Startdatum:	2013-08-20	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 14.1, SOC Term: 100000004855, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	DE(Ongoing) CZ(Ongoing)	
URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44		
3	EudraCT-Nummer:	2012-000524-18	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2116134	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Titel:	A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov...	
	Startdatum:	2013-03-08	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 14.1, SOC Term: 10038738 - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Classification Code: 10009033, Term: Chronic obstructive pulmonary disease, Level: PT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	CZ(Ongoing) ES(Ongoing) HU(Ongoing) DE(Completed) DK(Ongoing)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	
4	EudraCT-Nummer:	2012-000525-45	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2114930	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
	Titel:	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero...	
	Startdatum:	2013-01-10	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 14.1, SOC Term: 10000004855, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	GR(Ongoing)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	
5	EudraCT-Nummer:	2010-023442-75	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2114417	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline	
	Titel:	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	
	Startdatum:	2011-04-28	
	Konditionen:	Moderate/severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	
	Erkrankung:	Version: 14.0, SOC Term: 10038738 - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Land:	DE(Completed) GB(Completed) EE(Completed) BG(Completed)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	
6	EudraCT-Nummer:	2010-023349-32	E3
	Sponsorprotokollnummer:	DB2113373	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline, S.A.	
	Titel:	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N...	
	Startdatum:	2011-05-26	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 13.1, SOC Term: 10038738 - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Classification Code: 10009033, Term: Chronic obstructive pulmonary disease, Level: PT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	ES(Ongoing) CZ(Completed) GR(Completed) PL(Completed) BG(Completed)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	
7	EudraCT-Nummer:	2010-023444-32	E6, E3
	Sponsorprotokollnummer:	DB2114418	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline	
	Titel:	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	
	Startdatum:	2011-04-27	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 12.1, SOC Term: , Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	CZ(Completed) GB(Completed) DK(Completed)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	
8	EudraCT-Nummer:	2012-005007-41	E7
	Sponsorprotokollnummer:	DB2116960	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
	Titel:	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto...	
	Startdatum:	2013-06-26	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) which may also be called emphysema or chronic bronchitis	
	Erkrankung:	Version: 16.0, SOC Term: 100000004855, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	SE(Ongoing) EE(Ongoing) NL(Ongoing) ES(Ongoing) GR(Ongoing)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	
9	EudraCT-Nummer:	2010-023348-33	E3
	Sponsorprotokollnummer:	DB2113361	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Lt	
	Titel:	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N...	
	Startdatum:	2011-04-05	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 12.1, SOC Term: , Classification Code: 10009033, Term: Chronic obstructive pulmonary disease, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	HU(Completed) NL(Completed) BE(Ongoing) EE(Completed) SE(Completed) DE(Completed) DK(Completed)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	

Tabelle 4-224 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trial Register identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien für Anoro ORDER Laventair ODER UMEC/VI

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
1	EudraCT-Nummer:	2011-005914-12	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2116133	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
	Titel:	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily...	
	Startdatum:	2012-08-08	

Studien-Nr.		Studie	Ausschlusskriterium
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 15.0, SOC Term: 10038738 - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	DE(Completed) EE(Completed)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	
2	EudraCT-Nummer:	2012-000524-18	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2116134	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	
	Titel:	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov	
	Startdatum:	2013-03-08	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 14.1, SOC Term: 10038738 - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Classification Code: 10009033, Term: Chronic obstructive pulmonary disease, Level: PT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	CZ(Ongoing) ES(Ongoing) HU(Ongoing) DE(Completed) DK(Ongoing)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	
3	EudraCT-Nummer:	2012-000525-45	E6
	Sponsorprotokollnummer:	DB2114930	
	Sponsor:	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd	
	Titel:	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero...	
	Startdatum:	2013-01-10	
	Konditionen:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	
	Erkrankung:	Version: 14.1, SOC Term: 100000004855, Classification Code: 10010952, Term: COPD, Level: LLT	
	Populationsalter:	Adults, Elderly	
	Geschlecht:	Male, Female	
	Land:	GR(Ongoing)	
	URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Eine Übersicht über den Selektionsprozess findet sich auch in der Excel-Datei „M4A_Volltext_Verlinkung_Anhang_4-D2.xlsx“ zusammen mit den Selektionskriterien, sowie den eingeschlossenen und ausgeschlossenen Registrierungen.

Tabelle 4-225 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) für den indirekten Vergleich

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1	Clinicaltrials.gov	NCT00982891	Palliation of Dyspnea in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982891	E5
2	Clinicaltrials.gov	NCT01842360	Evaluation of the Efficacy and Safety of MV130 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842360	E2
3	Clinicaltrials.gov	NCT00242294	Efficacy and Safety of Roflumilast in Japanese Patients Older Than 40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (APTA-2217-06)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242294	E1
4	Clinicaltrials.gov	NCT01480882	Efficacy and Safety Study of a Percussion Device to Mobilise Sputum From Respiratory Passage	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480882	E5
5	Clinicaltrials.gov	NCT00990132	Study of the Efficacy of Home Mechanical Ventilation Post Acute Hypercapnic Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990132	E2
6	Clinicaltrials.gov	NCT00977873	Trial of Vitamin D Supplementation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977873	E2
7	Clinicaltrials.gov	NCT00159549	Long Term Effect of an Education and Training Program for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00159549	E5
8	Clinicaltrials.gov	NCT01950936	Procalcitonin To Reduce Antibiotics in Chronic Obstructive Lung Disease (ProToCOLD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950936	E5
9	Clinicaltrials.gov	NCT01443845	Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Fixed Dose Combinations of Long-acting β_2 -agonist (LABA) and Inhaled Corticosteroid (ICS)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443845	E2
10	Clinicaltrials.gov	NCT01526642	Home Non-invasive Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526642	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
11	Clinicaltrials.gov	NCT00062582	Effect of Roflumilast on Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (BY217/M2-110)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062582	E2
12	Clinicaltrials.gov	NCT01708057	A Single-dose Study to Investigate the Effects of 4 Different Doses of Inhaled AZD8683 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708057	E5
13	Clinicaltrials.gov	NCT01551888	Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Acclidinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551888	E5
14	Clinicaltrials.gov	NCT01601977	Validation of the AVAPS AE Algorithm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601977	E5
15	Clinicaltrials.gov	NCT00951782	Deep High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Smoking Cessation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951782	E2
16	Clinicaltrials.gov	NCT00794157	Confirmatory Study of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794157	E5
17	Clinicaltrials.gov	NCT00558285	Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) Compared to Placebo and to Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558285	E5
18	Clinicaltrials.gov	NCT01205269	The Study Will Evaluate the Effect of AZD8683 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205269	E5
19	Clinicaltrials.gov	NCT00876694	Confirmatory Study of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876694	E1
20	Clinicaltrials.gov	NCT01397890	Efficacy and Tolerability of Symbicort as an add-on Treatment to Spiriva Compare With Spiriva Alone in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397890	E5
21	Clinicaltrials.gov	NCT00672802	Safety of Ramelteon in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00672802	E5
22	Clinicaltrials.gov	NCT01694732	Efficacy of Varenicline on Smoking Cessation at the Acute Phase of an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694732	E2
23	Clinicaltrials.gov	NCT01509677	Trial to Assess the Anti-inflammatory Effects of Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509677	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
24	Clinicaltrials.gov	NCT00269087	GW815SF For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronic Bronchitis, Emphysema)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00269087	E5
25	Clinicaltrials.gov	NCT00355342	Bone Mineral Density Study In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355342	E2
26	Clinicaltrials.gov	NCT01669174	BYM338 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Cachexia	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669174	E2
27	Clinicaltrials.gov	NCT01551953	BEAM COPD: Breathing, Education, Awareness and Movement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551953	E2
28	Clinicaltrials.gov	NCT01233232	A 4 Week Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233232	E5
29	Clinicaltrials.gov	NCT00076089	OPUS Study: Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (BY217/M2-111)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076089	E2
30	Clinicaltrials.gov	NCT01033487	A Study To Examine The Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of PF-03635659 In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033487	E5
31	Clinicaltrials.gov	NCT00567996	Efficacy and Safety of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using Salmeterol as Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567996	E2
32	Clinicaltrials.gov	NCT00202176	Effects of Bronchodilators in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202176	E5
33	Clinicaltrials.gov	NCT00531791	Effects of AdvairÂ® in Outpatients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Acute Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531791	E2
34	Clinicaltrials.gov	NCT00877383	Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877383	E5
35	Clinicaltrials.gov	NCT00846586	Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846586	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
36	Clinicaltrials.gov	NCT00891462	Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide for Treatment of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-33)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891462	E5
37	Clinicaltrials.gov	NCT01566604	Efficacy, Safety and Tolerability of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566604	E2
38	Clinicaltrials.gov	NCT00570778	Efficacy and Safety of QVA149 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570778	E5
39	Clinicaltrials.gov	NCT00629239	Tolerability/Safety and Efficacy of Inhaled AZD4818 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629239	E5
40	Clinicaltrials.gov	NCT00792805	Efficacy and Safety of Indacaterol in Adults (40 Years and Above) With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792805	E2
41	Clinicaltrials.gov	NCT00542880	Evaluation of Onset of Effect in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Symbicort® Compared to Seretide®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542880	E5
42	Clinicaltrials.gov	NCT01437397	Efficacy, Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437397	E2
43	Clinicaltrials.gov	NCT01285492	Long Term Safety and Tolerability of QVA149 Versus Tiotropium in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285492	E1
44	Clinicaltrials.gov	NCT00615030	Study of Indacaterol Dosed in the Evening in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615030	E5
45	Clinicaltrials.gov	NCT01572792	Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572792	E2
46	Clinicaltrials.gov	NCT00665600	Efficacy and Safety of Levalbuterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665600	E5
47	Clinicaltrials.gov	NCT00578968	Cardiac Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Benefits of Bronchodilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578968	E3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
48	Clinicaltrials.gov	NCT00144859	Safety And Anti-Inflammatory Effect Of SB681323 In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144859	E5
49	Clinicaltrials.gov	NCT01315249	QVA149 Versus Fluticasone/Salmeterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315249	E3
50	Clinicaltrials.gov	NCT01032304	The Efficacy and Safety of Erdosteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032304	E2
51	Clinicaltrials.gov	NCT01054170	Effect on Structural Changes in Airways, Measured by MSCT, of Twice Daily 60mg AZD9668 for 12 Weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054170	E5
52	Clinicaltrials.gov	NCT00510510	Safety and Tolerability of 28 Days Treatment With Glycopyrronium Bromide (NVA237) (100 or 200 Åµg Once a Day) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510510	E5
53	Clinicaltrials.gov	NCT01513655	Home Non Invasive Ventilation (NIV) Treatment for COPD-patients After a NIV-treated Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513655	E2
54	Clinicaltrials.gov	NCT00056264	A Study of Safety and Efficacy of Infliximab (Remicade) in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00056264	E2
55	Clinicaltrials.gov	NCT00642148	A 12 Week Study To Assess Efficacy And Safety Of GW856553 In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642148	E5
56	Clinicaltrials.gov	NCT01044459	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Aclidinium Bromide in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-35)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044459	E2
57	Clinicaltrials.gov	NCT01047553	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Formoterol in a Daily Dose of 18 Åµg (9 Åµg Twice Daily) in Japanese Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047553	E1
58	Clinicaltrials.gov	NCT01393145	Efficacy and Safety Study of Formoterol/Fluticasone and Salmeterol/Fluticasone in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393145	E2
59	Clinicaltrials.gov	NCT00970268	Long-term Extension Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Aclidinium Bromide in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-36)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970268	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
60	Clinicaltrials.gov	NCT01437540	Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437540	E2
61	Clinicaltrials.gov	NCT00108823	The HERO-study: Effects of Roflumilast in Patients With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) (BY217/M2-121)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108823	E2
62	Clinicaltrials.gov	NCT01045161	To Assess the Long-term Safety, Efficacy and Tolerability of Inhaled Acclidinium Bromide in the Treatment of Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045161	E2
63	Clinicaltrials.gov	NCT01001494	Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide at Two Dose Levels Versus Placebo Administered in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001494	E2
64	Clinicaltrials.gov	NCT00917150	To Investigate the Efficacy and Safety of OPC-6535 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917150	E2
65	Clinicaltrials.gov	NCT01113593	A Study Characterizing Pharmacodynamic Profiles in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113593	E5
66	Clinicaltrials.gov	NCT00648245	Effectiveness and Safety of BIO-11006 Inhalation Solution to Treat the Overproduction of Mucus and Inflammation in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00648245	E5
67	Clinicaltrials.gov	NCT00500864	Magnesium Loading in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500864	E5
68	Clinicaltrials.gov	NCT01048333	Evaluate Onset of Effect in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Formoterol Turbuhaler®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048333	E5
69	Clinicaltrials.gov	NCT00403845	Dose Ranging Study of Indacaterol in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403845	E5
70	Clinicaltrials.gov	NCT01853787	Nitric Oxide Concentration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients - SANOB Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853787	E5
71	Clinicaltrials.gov	NCT00297102	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The AURA Study (BY217/M2-124)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297102	E2
72	Clinicaltrials.gov	NCT00297115	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The HERMES Study (BY217/M2-125)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297115	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
73	Clinicaltrials.gov	NCT00583986	Reliability of a Top Mount Actuation Indicator With Levalbuterol MDI in Adult and Pediatric Subjects With Asthma or COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583986	E5
74	Clinicaltrials.gov	NCT00313209	Effect of Roflumilast on Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Salmeterol: The EOS Study (BY217/M2-127)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313209	E2
75	Clinicaltrials.gov	NCT01415518	Efficacy and Tolerability Study in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415518	E5
76	Clinicaltrials.gov	NCT00246935	Long-term Study of Safety and Efficacy of Roflumilast in Japanese Patients Older Than 40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (APTA-2217-08)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246935	E1
77	Clinicaltrials.gov	NCT01721291	Inhaler Lung Deposition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721291	E5
78	Clinicaltrials.gov	NCT00346749	ADVAIR DISKUS (Fluticasone Propionate/Salmeterol) Versus SEREVENT DISKUS (Salmeterol) On Inflammatory Cells And Markers In Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346749	E5
79	Clinicaltrials.gov	NCT00914810	Effect of Supplemental Vitamin D on Skeletal Muscle Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914810	E5
80	Clinicaltrials.gov	NCT00430729	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ratio-Study. (BY217/M2-112)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430729	E2
81	Clinicaltrials.gov	NCT00615459	A Crossover Study to Determine the Effect on Lung Function of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Tiotropium as an Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615459	E5
82	Clinicaltrials.gov	NCT00620022	The Effect of Indacaterol on Exercise Endurance in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620022	E5
83	Clinicaltrials.gov	NCT00463567	26 Week Efficacy, Safety and Tolerability Study of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463567	E2
84	Clinicaltrials.gov	NCT00311961	Intravenous Versus Oral Administration of Prednisolone in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311961	E2
85	Clinicaltrials.gov	NCT00429156	Non-invasive Ventilation Versus Sham Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429156	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
86	Clinicaltrials.gov	NCT00387036	Exercise Study in Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387036	E5
87	Clinicaltrials.gov	NCT00909779	Safety Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909779	E2
88	Clinicaltrials.gov	NCT00262613	Sodium Pyruvate Therapy in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262613	E5
89	Clinicaltrials.gov	NCT00624286	Efficacy and Safety of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624286	E5
90	Clinicaltrials.gov	NCT01247870	Metformin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247870	E2
91	Clinicaltrials.gov	NCT01455129	Tiotropium In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in China	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455129	E1
92	Clinicaltrials.gov	NCT01069289	Efficacy and Safety Study of Symbicort® Turbuhaler® Versus Oxis® Turbuhaler® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069289	E5
93	Clinicaltrials.gov	NCT01529632	Comparison of Safety and Efficacy of the Combination Product QVA149A Against the Concurrent Administration of the Individual Components, QAB149 and NVA237, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529632	E5
94	Clinicaltrials.gov	NCT00202189	Effects of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202189	E5
95	Clinicaltrials.gov	NCT00393458	Efficacy, Safety, and Tolerability of Once Daily Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using Formoterol Twice Daily as Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393458	E2
96	Clinicaltrials.gov	NCT00883584	IMD-1041 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Proof of Concept (POC) Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883584	E2
97	Clinicaltrials.gov	NCT00939211	The Study Will Evaluate the Effect of AZD9164 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939211	E5
98	Clinicaltrials.gov	NCT00363896	A Trial Assessing LAS34273 in Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363896	E2
99	Clinicaltrials.gov	NCT00392587	A Study To Investigate The Effects Of GW856553 On Patients With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392587	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
100	Clinicaltrials.gov	NCT00758459	Safety/Tolerability Study With AZD1236 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758459	E5
101	Clinicaltrials.gov	NCT01490125	The Effect of QVA149 on Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490125	E5
102	Clinicaltrials.gov	NCT00856193	A Study to Investigate the Bronchodilatory Effect of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856193	E5
103	Clinicaltrials.gov	NCT00702156	Bisoprolol in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00702156	E5
104	Clinicaltrials.gov	NCT01070784	A Safety and Efficacy Study of Symbicort Turbuhaler Compared With Standard Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment in Japan	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070784	E1
105	Clinicaltrials.gov	NCT01120093	Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120093	E5
106	Clinicaltrials.gov	NCT01613326	Efficacy, Safety, and Tolerability of NVA237 Compared to Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613326	E5
107	Clinicaltrials.gov	NCT01471171	Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide 400 µg BID (Twice a Day) Compared to Placebo in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471171	E5
108	Clinicaltrials.gov	NCT01425814	Single Dose Study to Assess Efficacy and Safety of 4 Doses of LAS100977 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Population	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425814	E5
109	Clinicaltrials.gov	NCT01462929	Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide 400 µg Compared to Placebo and to Tiotropium Bromide in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462929	E5
110	Clinicaltrials.gov	NCT00703391	A Two Week Study to Assess the Tolerability of AZD9668 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703391	E5
111	Clinicaltrials.gov	NCT00949975	A Dose Range Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AZD9668 Administered Orally at Three Dose Levels to Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment With Tiotropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949975	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
112	Clinicaltrials.gov	NCT01261377	Cardiac Hemodynamics in Overlap Syndrome (COPD With Obstructive Sleep Apnea)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261377	E2
113	Clinicaltrials.gov	NCT01388920	Efficacy and Safety Study of Tesamorelin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects With Muscle Wasting	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388920	E2
114	Clinicaltrials.gov	NCT00821093	Safety and Efficacy of Indacaterol Once Daily Versus Salmeterol Twice Daily in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821093	E5
115	Clinicaltrials.gov	NCT01604278	Efficacy, Safety and Tolerability of the Co-administration of NVA237 Plus Indacaterol Once Daily Versus Indacaterol Once Daily in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604278	E5
116	Clinicaltrials.gov	NCT00181272	Macrolides to Prevent Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181272	E5
117	Clinicaltrials.gov	NCT00974142	Oral Cyclosporine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974142	E5
118	Clinicaltrials.gov	NCT00801684	ALK27-001: A Study of Trosipium Inhalation Powder (TriP) Administered to Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801684	E5
119	Clinicaltrials.gov	NCT00406705	The Effect of Breathing Helium-Hyperoxia During Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406705	E5
120	Clinicaltrials.gov	NCT00345774	Safety and Effectiveness of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00345774	E2
121	Clinicaltrials.gov	NCT01448850	A Study to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448850	E2
122	Clinicaltrials.gov	NCT01023516	Efficacy and Safety of Twice Daily 60mg AZD9668 in COPD for 12 Weeks in Patients on Background Budesonide/Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023516	E5
123	Clinicaltrials.gov	NCT01703624	Dose Ranging Study of Glycopyrronium Bromide in Patients With Moderate or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703624	E5
124	Clinicaltrials.gov	NCT01697696	Long Term Safety Study of NVA237 vs QAB149 in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697696	E2
125	Clinicaltrials.gov	NCT00288548	Metoprolol and Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288548	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
126	Clinicaltrials.gov	NCT01116063	Inhaled Iloprost for Disproportionate Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116063	E2
127	Clinicaltrials.gov	NCT01513460	Efficacy, Tolerability and Safety of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513460	E5
128	Clinicaltrials.gov	NCT00424528	Efficacy Safety Study of Arformoterol/Tiotropium Combination Versus Either Therapy Alone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424528	E5
129	Clinicaltrials.gov	NCT00700921	Lovastatin as a Potential Modulator of Apoptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700921	E2
130	Clinicaltrials.gov	NCT01155310	Efficacy of Helium/Oxygen Compared to Air/Oxygen in Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155310	E2
131	Clinicaltrials.gov	NCT00376714	Safety And Tolerability Study In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376714	E5
132	Clinicaltrials.gov	NCT00935181	Respiratory Muscle Stretching in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935181	E5
133	Clinicaltrials.gov	NCT00832611	Study of the Effect of the ROX AC1 on Exercise Capacity and Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832611	E5
134	Clinicaltrials.gov	NCT00418613	A Research Study of MK0633 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)(0633-009)(COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418613	E5
135	Clinicaltrials.gov	NCT01380405	Educational Intervention for Managing Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380405	E2
136	Clinicaltrials.gov	NCT01437878	Effects of Ventavis in Patients With Pulmonary Hypertension (PH) Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437878	E5
137	Clinicaltrials.gov	NCT00383721	Effects of Mometasone Furoate/Formoterol Combination Versus Formoterol and Mometasone Furoate Alone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Study P04230AM4)(COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383721	E2
138	Clinicaltrials.gov	NCT01398072	Development of an Optimal Antibiotic Regime for Long-term Therapy in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398072	E5
139	Clinicaltrials.gov	NCT00316992	Safety of Ramelteon in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316992	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
140	Clinicaltrials.gov	NCT00972140	Formoterol-HFA 3-month Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972140	E5
141	Clinicaltrials.gov	NCT00581945	Safety and Efficacy of Multiple Doses of Canakinumab (ACZ885) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581945	E2
142	Clinicaltrials.gov	NCT00929110	1-year Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929110	E2
143	Clinicaltrials.gov	NCT01061970	Efficacy and Safety of Fispemifene in the Treatment of Hypogonadal Men With Chronic Obstructive Pulmonary Disease That Are on Oral Glucocorticoid Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01061970	E5
144	Clinicaltrials.gov	NCT00774761	A Study Evaluating Systemic Exposure and Pharmacodynamics in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774761	E5
145	Clinicaltrials.gov	NCT01089127	Efficacy and Safety of Different Doses of Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089127	E5
146	Clinicaltrials.gov	NCT01176318	Erdosteine (Erdotin) Versus Standard Care Plus Placebo on Erdosteine for Treatment of Cough in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176318	E5
147	Clinicaltrials.gov	NCT01541852	Losmapimod in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Stratified by Fibrinogen.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541852	E5
148	Clinicaltrials.gov	NCT00579046	Study of Erythropoietin to Treat Anemia Complicating Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579046	E5
149	Clinicaltrials.gov	NCT00559910	A Phase II, Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PH-797804 In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559910	E5
150	Clinicaltrials.gov	NCT00361959	SERETIDE 50/500mcg Versus Tiotropium Bromide On Exacerbation Rates In Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361959	E2
151	Clinicaltrials.gov	NCT00542932	The Effects of a Home Exercise Video Programme for Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542932	E5
152	Clinicaltrials.gov	NCT01044927	Advanced eHealth for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Colorado	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044927	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
153	Clinicaltrials.gov	NCT01867762	An Effectiveness and Safety Study of Inhaled JNJ 49095397 (RV568) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867762	E5
154	Clinicaltrials.gov	NCT00507949	Study to Evaluate the Effect of Megestrol Acetate in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Loss of Weight	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507949	E5
155	Clinicaltrials.gov	NCT01241526	The COPD Patient Management European Trial (COMET)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241526	E2
156	Clinicaltrials.gov	NCT00144911	AdvairÂ® DISKUSÂ® (Fluticasone Propionate/Salmeterol) Versus SereventÂ® DISKUSÂ® (Salmeterol) For The Treatment Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144911	E2
157	Clinicaltrials.gov	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502	E5
158	Clinicaltrials.gov	NCT01892488	Study to Demonstrate That Antibiotics Are Not Needed in Moderate Acute Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892488	E2
159	Clinicaltrials.gov	NCT00422604	Safety And Efficacy Of GSK233705 Plus Salmeterol Compared With 2 Active Comparators And Placebo In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422604	E5
160	Clinicaltrials.gov	NCT01709903	A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol / Glycopyrronium Bromide) Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709903	E3
161	Clinicaltrials.gov	NCT00669617	Study to Determine the Onset of Action of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669617	E5
162	Clinicaltrials.gov	NCT01464567	Spontaneous Breathing Trials Using Pressure-Support or T-Tube in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Weaning Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464567	E2
163	Clinicaltrials.gov	NCT00531050	Safety of Exercise and High-dose Salbutamol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Receiving Therapeutic Doses of Indacaterol (QAB 149) and Salmeterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531050	E5
164	Clinicaltrials.gov	NCT01320566	A Continuation Study of the AeriSealÂ® System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320566	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
165	Clinicaltrials.gov	NCT00622635	A Crossover Study to Determine the 24 Hour Lung Function Profile of Indacaterol in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622635	E5
166	Clinicaltrials.gov	NCT01045213	Integrated Care Program for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045213	E5
167	Clinicaltrials.gov	NCT00993707	Safety Study of CTX-100 Inhalation Solution (Formerly ETX-100)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993707	E5
168	Clinicaltrials.gov	NCT00791505	Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Ciprofloxacin in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Requiring Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791505	E5
169	Clinicaltrials.gov	NCT01150383	SCOPE-Study: Salzburg Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Exercise and Oxygen Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01150383	E5
170	Clinicaltrials.gov	NCT01715311	Comparison of Indacaterol With That of Placebo in 'Maintenance naïve' Patients With COPD Using Blinded Tiotropium as Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715311	E5
171	Clinicaltrials.gov	NCT01381367	PPSV23 Pneumococcal Vaccine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381367	E2
172	Clinicaltrials.gov	NCT01215279	AZD2423 Safety and Tolerability Study in Patients With Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215279	E5
173	Clinicaltrials.gov	NCT01364181	The Impact of Udenafil on Exercise Capacity in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364181	E5
174	Clinicaltrials.gov	NCT01592656	Long-term Effects of Non-invasive Ventilation in Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592656	E5
175	Clinicaltrials.gov	NCT00250679	Safety and Efficacy of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00250679	E2
176	Clinicaltrials.gov	NCT01131806	Comparing Treatment Efficacy With HD/MD Flu Plus Sal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131806	E2
177	Clinicaltrials.gov	NCT01153321	Investigation of the Effect of Oral Treatment With 100 mg AZD2423 in Subjects With Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153321	E2
178	Clinicaltrials.gov	NCT01332097	Safety & Efficacy of BCT197A2201 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Presenting With an Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332097	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
179	Clinicaltrials.gov	NCT01423227	Benefits and Costs of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423227	E2
180	Clinicaltrials.gov	NCT00495586	Effectiveness of Antibiotic Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495586	E2
181	Clinicaltrials.gov	NCT00628862	Evaluation of Efficacy and Safety of Formoterol in Patients With COPD Compared With Placebo in Patients in Japan, EU	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628862	E5
182	Clinicaltrials.gov	NCT00826163	Innate Immune Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826163	E5
183	Clinicaltrials.gov	NCT01014338	Angiotensin-converting Enzyme (ACE)-Inhibition and Mechanisms of Skeletal Muscle Weakness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014338	E5
184	Clinicaltrials.gov	NCT01727024	Study Evaluating Preference, Satisfaction And Correct Use Of Inhalers In COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727024	E5
185	Clinicaltrials.gov	NCT01728220	Dose-Confirming Study of Pulsed Inhaled Nitric Oxide in Subjects With WHO Group 3 Pulmonary Hypertension Associated With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728220	E2
186	Clinicaltrials.gov	NCT01701934	Impact of Roflumilast on Visceral Adiposity and Metabolic Profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701934	E2
187	Clinicaltrials.gov	NCT01056081	Inspiratory Muscle Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056081	E5
188	Clinicaltrials.gov	NCT00974805	An Investigation of the Mechanism of Action of Seretide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974805	E5
189	Clinicaltrials.gov	NCT00465959	Study of Trosipium Chloride Inhalation Powder (TriP) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00465959	E5
190	Clinicaltrials.gov	NCT00857038	Doxycycline and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857038	E5
191	Clinicaltrials.gov	NCT01237561	Translating The GOLD COPD Guidelines Into Primary Care Practice	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237561	E2
192	Clinicaltrials.gov	NCT01559051	Safety and Efficacy of Adipose Derived Stem Cells for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559051	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
193	Clinicaltrials.gov	NCT00403286	A Dose-Finding Study Evaluating Safety and Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403286	E5
194	Clinicaltrials.gov	NCT00874497	Pilot Study of Tetomilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated With Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874497	E2
195	Clinicaltrials.gov	NCT01917331	Efficacy of Fixed Combination of Beclomethasone + Formoterol + Glycopyrrolate Versus FosterA® in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917331	E2
196	Clinicaltrials.gov	NCT00545922	Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety and Depression in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545922	E2
197	Clinicaltrials.gov	NCT01197469	Do Phosphodiesterase 5A Inhibitors Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Pulmonary Hypertension?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197469	E5
198	Clinicaltrials.gov	NCT00134979	Formoterol Certihaler, Tiotropium HandiHaler and Tiotropium HandiHaler in Combination With Formoterol Certihaler in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134979	E2
199	Clinicaltrials.gov	NCT00639236	Effectiveness and Safety of Inhaling Hypertonic Saline in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639236	E2
200	Clinicaltrials.gov	NCT00358358	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Endpoints Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358358	E5
201	Clinicaltrials.gov	NCT00472953	Safety of Inhaled Human Insulin in Subjects With Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472953	E2
202	Clinicaltrials.gov	NCT00782535	Safety and Efficacy Study of Treatment With Single Doses of CHF 4226 pMDI in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782535	E5
203	Clinicaltrials.gov	NCT01946620	A Study to Show That Flutiform is Well Tolerated and Effective in the Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946620	E2
204	Clinicaltrials.gov	NCT01715493	Pharmacological Effect of Lysozyme for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma With Sputum Symptom	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715493	E5
205	Clinicaltrials.gov	NCT01071161	The Effect of Azithromycin in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Productive Cough	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071161	E2
206	Clinicaltrials.gov	NCT00215423	Study in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215423	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
207	Clinicaltrials.gov	NCT00380796	A Long-term Safety Study of Infliximab in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380796	E5
208	Clinicaltrials.gov	NCT00338507	Phase 2 Study - Erdosteine in Patients With CB/COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338507	E2
209	Clinicaltrials.gov	NCT00783250	Bronchodilators and Respiratory Mechanics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783250	E5
210	Clinicaltrials.gov	NCT00457951	A Study Designed to Evaluate ODSH in Subjects With Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457951	E2
211	Clinicaltrials.gov	NCT01708278	Beneficial Effects of Quercetin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708278	E5
212	Clinicaltrials.gov	NCT01204034	Study to Assess the Effect of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204034	E2
213	Clinicaltrials.gov	NCT01057797	Nurse Managed Upper Body Strength Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057797	E2
214	Clinicaltrials.gov	NCT01010178	Can Airflow Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) be Reversible by Drugs?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010178	E2
215	Clinicaltrials.gov	NCT01058213	Nurse Managed Sequential Strength Training and Bicycle Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058213	E5
216	Clinicaltrials.gov	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E2
217	Clinicaltrials.gov	NCT00335621	Replacement of Nebulised Ipratropium With Inhaled Tiotropium in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335621	E5
218	Clinicaltrials.gov	NCT01264978	Evaluation of Utility Quadriceps Magnetic Stimulation in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients After Hospital Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264978	E5
219	Clinicaltrials.gov	NCT00666367	Vitamin D as Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666367	E2
220	Clinicaltrials.gov	NCT00114426	Effects of NIMV on the Health Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114426	E5
221	Clinicaltrials.gov	NCT00677690	Neuromuscular Electrical Stimulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677690	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
222	Clinicaltrials.gov	NCT00181285	Chest Wall Oscillation for Asthma and COPD Exacerbations Trial (COAT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181285	E2
223	Clinicaltrials.gov	NCT01198288	Effects of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Patients With Severe or Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198288	E2
224	Clinicaltrials.gov	NCT00354354	Bronchodilators and Oxygen Kinetics With Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354354	E5
225	Clinicaltrials.gov	NCT01154127	Effect of NVA237 on Exercise Endurance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154127	E5
226	Clinicaltrials.gov	NCT01049360	Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049360	E5
227	Clinicaltrials.gov	NCT01475292	A Study to Investigate How Safe and Well Tolerated RV568 is in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475292	E5
228	Clinicaltrials.gov	NCT00491803	Sildenafil Effects on Pulmonary Haemodynamics and Gas Exchange in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491803	E5
229	Clinicaltrials.gov	NCT00871182	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled PT001 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871182	E5
230	Clinicaltrials.gov	NCT01942889	Antioxidants and Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942889	E2
231	Clinicaltrials.gov	NCT01168310	A Trial to Assess the Pharmacodynamic Response in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168310	E5
232	Clinicaltrials.gov	NCT00742248	Formoterol Via pMDI HFA-134a Propellant or DPI in Partially Reversible Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742248	E5
233	Clinicaltrials.gov	NCT01108913	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Inhaled Bimosiamose for the Treatment of Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108913	E5
234	Clinicaltrials.gov	NCT00900731	A Study to Compare the Lung Effect of Indacaterol and Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900731	E5
235	Clinicaltrials.gov	NCT01350128	PT001 MDI Versus Atrovent Study in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350128	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
236	Clinicaltrials.gov	NCT01068613	Safety and Efficacy of Multiple Doses of QAX028 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068613	E5
237	Clinicaltrials.gov	NCT01922271	Efficacy of NVA237 Compared to Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922271	E5
238	Clinicaltrials.gov	NCT00299858	Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299858	E5
239	Clinicaltrials.gov	NCT00739648	A Phase 2 Study of MP-376 to Prevent Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00739648	E2
240	Clinicaltrials.gov	NCT00758706	A Phase IIa Study Assessing the Effects of AZD1236 on Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758706	E5
241	Clinicaltrials.gov	NCT01426009	Study to Investigate the Dose Response, Safety and Efficacy of Nebulized EP-101 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): GOLDEN-1 Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426009	E5
242	Clinicaltrials.gov	NCT00424268	Effect of Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Tiotropium: The HELIOS Study (BY217/M2-128)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424268	E2
243	Clinicaltrials.gov	NCT00880490	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled PT005 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880490	E5
244	Clinicaltrials.gov	NCT01329029	Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Fixed Combinations of Long-acting β_2 -agonists (LABA) and Inhaled Glucocorticosteroid (ICS)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329029	E2
245	Clinicaltrials.gov	NCT00992680	A Pilot Study to Evaluate the ROX Anastomotic Coupler System in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992680	E5
246	Clinicaltrials.gov	NCT01473758	Effect of Roflumilast at Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473758	E5
247	Clinicaltrials.gov	NCT00636961	An Exploratory Study, to Assess the Effect of Repeat-dose Inhaled Indacaterol Maleate (300 μ g) on Dynamic and Static Lung Hyperinflation, Subjective Breathlessness and Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636961	E5
248	Clinicaltrials.gov	NCT00571428	Efficacy Safety Study of Arformoterol QD Dosing Versus BID Dosing in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571428	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
249	Clinicaltrials.gov	NCT01085045	Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of PT001, PT003, and PT005 Following Chronic Dosing (7 Days) in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085045	E5
250	Clinicaltrials.gov	NCT01595750	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Roflumilast on Endothelial Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595750	E5
251	Clinicaltrials.gov	NCT00501852	Efficacy and Safety of Four Doses of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), in Comparison to an Active Comparator Tiotropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501852	E5
252	Clinicaltrials.gov	NCT01499433	Efficacy and Safety of Caspofungin for Invasive Pulmonary Aspergillosis Underlying Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499433	E5
253	Clinicaltrials.gov	NCT01718496	Morphine, Dyspnea, Exercise and COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718496	E5
254	Clinicaltrials.gov	NCT01911364	Efficacy of Fixed Combination of Beclometasone + Formoterol + Glycopyrrolate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911364	E2
255	Clinicaltrials.gov	NCT00440687	Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD in Primary Care	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440687	E2
256	Clinicaltrials.gov	NCT01377428	Efficacy of Indacaterol 150 µg Versus Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377428	E5
257	Clinicaltrials.gov	NCT00835289	The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fish Oil Pilot Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835289	E2
258	Clinicaltrials.gov	NCT01245569	A Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245569	E5
259	Clinicaltrials.gov	NCT00496470	Evaluation of Efficacy and Safety of Symbicort® as an add-on Treatment to Spiriva® in Patients With Severe COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496470	E5
260	Clinicaltrials.gov	NCT01630200	Effects of ROFLUMILAST on Subclinical Atherosclerosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630200	E2
261	Clinicaltrials.gov	NCT00489853	Evaluation of Efficacy on Exercise Tolerance of Symbicort (Budesonide/Formoterol) Compared to Placebo and Oxis in Patients With Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489853	E5
262	Clinicaltrials.gov	NCT01555593	Effect of Prolonged Decubitus on Nitric Oxide Concentration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555593	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
263	Clinicaltrials.gov	NCT01351792	A Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FAIR)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351792	E5
264	Clinicaltrials.gov	NCT01699685	Swiss studY for the Treatment of COPD Patients With the Free combiNation of indacatERol and GLYcopyrroniumbromide.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01699685	E5
265	Clinicaltrials.gov	NCT01151306	The Effect of Statins in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151306	E5
266	Clinicaltrials.gov	NCT01243788	The Efficacy and Safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate vs Atropium/Albuterol in Patients COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243788	E5
267	Clinicaltrials.gov	NCT01217710	Promoting Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Through New Technology and Health Coaching	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217710	E2
268	Clinicaltrials.gov	NCT00186706	Selenium Supplementation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186706	E5
269	Clinicaltrials.gov	NCT01186653	Effect on Adrenal Function of Budesonide Versus Fluticasone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186653	E5
270	Clinicaltrials.gov	NCT00170222	Placebo Versus Antibiotics in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00170222	E2
271	Clinicaltrials.gov	NCT00633776	Perforomist Versus Foradil Evaluated by Inspiratory Capacity and High Resolution Computed Tomography (HRCT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633776	E5
272	Clinicaltrials.gov	NCT01361984	Sunovion Brovana Versus Serevent Inspiratory Capacity High Resolution Computed Tomography	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361984	E5
273	Clinicaltrials.gov	NCT01760304	Changes in Cardiac Function in COPD Patients After Administration of Budesonide/Formoterol (SymbicortÂ®) Versus Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760304	E5
274	Clinicaltrials.gov	NCT00500526	Effects of Singing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500526	E2
275	Clinicaltrials.gov	NCT01416701	Vitamin D and Chronic Obstructive Lung Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416701	E2
276	Clinicaltrials.gov	NCT01599871	Low-dose Theophylline as Anti-inflammatory Enhancer in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599871	E2
277	Clinicaltrials.gov	NCT01555099	Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD5423 in COPD Patients on a Background Therapy of Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555099	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
278	Clinicaltrials.gov	NCT01523470	Withdrawal of Non-invasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523470	E5
279	Clinicaltrials.gov	NCT01712516	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712516	E5
280	Clinicaltrials.gov	NCT00441701	Study to Evaluate the Safety and Dose-Range of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Study P04592AM4)(COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441701	E5
281	Clinicaltrials.gov	NCT01727141	A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727141	E5
282	Clinicaltrials.gov	NCT00864812	Clinical Outcomes of Tiotropium Plus Fluticasone Propionate/Salmeterol Compared With Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Korea	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864812	E1
283	Clinicaltrials.gov	NCT01745848	Roflumilast on Markers of Bone Metabolism and Endothelial Function in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745848	E2
284	Clinicaltrials.gov	NCT01587079	Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate MDI Compared With Spiriva® as An Active Control in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587079	E5
285	Clinicaltrials.gov	NCT01787097	Effect of Symbicort Â® on GR in Sputum in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787097	E2
286	Clinicaltrials.gov	NCT00685841	A Pivotal Study of the Safety and Effectiveness of Arformoterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685841	E5
287	Clinicaltrials.gov	NCT01404000	Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Iodinated Activated Charcoal	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404000	E5
288	Clinicaltrials.gov	NCT00507234	Study in Subjects Greater Than 40 Years of Age With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507234	E5
289	Clinicaltrials.gov	NCT01584505	Phase II Study to Evaluate the Cardiac Safety of 2 Doses of CHF5993 Both Combined With CHF1535 BID Versus CHF1535 BID in Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584505	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
290	Clinicaltrials.gov	NCT01091493	Utility of Antibiotic Treatment in Non-purulent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Double Blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial of Security and Efficacy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091493	E2
291	Clinicaltrials.gov	NCT00453479	A Dose Ascending, Study To Examine The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of GSK233705B.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453479	E5
292	Clinicaltrials.gov	NCT00476099	Efficacy and Safety Study of Beclometasone/Formoterol Single Inhaler in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476099	E2
293	Clinicaltrials.gov	NCT00291408	Effect of Symbicort on HAT and HDAC in Sputum Macrophages of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291408	E2
294	Clinicaltrials.gov	NCT00628225	Smoking Cessation in Patients With COPD (SMOCC) in General Practice	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628225	E2
295	Clinicaltrials.gov	NCT00175565	Inhaled Steroid Reduces Systemic Inflammation in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175565	E2
296	Clinicaltrials.gov	NCT01704404	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Multiple Doses of TDâ ⁴²⁰⁸ for 7 Days in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704404	E5
297	Clinicaltrials.gov	NCT00383435	Effects of Mometasone Furoate/Formoterol Combination Versus Formoterol and Mometasone Furoate Alone in COPD (Study P04229AM4)(COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383435	E2
298	Clinicaltrials.gov	NCT01854658	Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (PINNACLE 2)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854658	E2
299	Clinicaltrials.gov	NCT01107613	The Role of Opinion Leaders in Enhancing Evidence-based Care After Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Emergency Department (ED) Visits	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107613	E5
300	Clinicaltrials.gov	NCT00525564	Effects of Salmeterol on Walking Capacity in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525564	E5
301	Clinicaltrials.gov	NCT01307189	Effects of Tiotropium on Walking Capacity in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307189	E5
302	Clinicaltrials.gov	NCT00323986	Azithromycin Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Tracheostomy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323986	E2
303	Clinicaltrials.gov	NCT00064415	To Evaluate the Long-term Safety of (R,R)-Formoterol in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064415	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
304	Clinicaltrials.gov	NCT01135966	Resistance Training in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease (COPD): Whole Body Vibration Versus Conventional Resistance Training	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135966	E5
305	Clinicaltrials.gov	NCT01294787	Effect of QVA149 on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294787	E5
306	Clinicaltrials.gov	NCT00064402	Determine the Safety and Efficacy of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064402	E5
307	Clinicaltrials.gov	NCT01119950	Efficacy and Safety of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119950	E5
308	Clinicaltrials.gov	NCT00358436	Efficacy and Safety of LAS 34273 in Patients With Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358436	E2
309	Clinicaltrials.gov	NCT00845728	Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845728	E2
310	Clinicaltrials.gov	NCT00685529	Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution and Racemic Formoterol in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685529	E5
311	Clinicaltrials.gov	NCT00242320	Efficacy and Safety of Oral Roflumilast Taken Once Daily in Patients Older Than 40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (BY217/M2-119)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242320	E5
312	Clinicaltrials.gov	NCT00129831	Study to Assess the Safety and Tolerability of Incremental Doses of QAB149 in Adults With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129831	E5
313	Clinicaltrials.gov	NCT00680641	Simvastatin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680641	E5
314	Clinicaltrials.gov	NCT00690482	Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690482	E5
315	Clinicaltrials.gov	NCT01452932	Muscle Training Effectiveness in the Degree of Dyspnea and Aerobic Capacity in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452932	E5
316	Clinicaltrials.gov	NCT01941225	Inhaled Iloprost, Dynamic Hyperinflation, and Oxidative Stress in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941225	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
317	Clinicaltrials.gov	NCT00605891	Dose Finding Study of CHF 4226 for Treating Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605891	E5
318	Clinicaltrials.gov	NCT00405236	Effect of Tiotropium on Inflammation and Exacerbations in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405236	E2
319	Clinicaltrials.gov	NCT01287325	Efficacy of DNK333 in Patients With COPD and Cough	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287325	E5
320	Clinicaltrials.gov	NCT00766415	14729-D9831C00002- 1 Month Biopsy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766415	E5
321	Clinicaltrials.gov	NCT01272362	To Determine the Relationship Between Baseline Reversibility and the Efficacy of Indacaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272362	E5
322	Clinicaltrials.gov	NCT01232894	12-week Open-label Evaluation of Efficacy and Safety of Indacaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232894	E5
323	Clinicaltrials.gov	NCT01365286	HR-lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients With Obstructive Airway Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365286	E5
324	Clinicaltrials.gov	NCT01857323	Open-Label Assessment of the Albuterol Spiromax [®] Dry Powder Inhaler (DPI)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857323	E5
325	Clinicaltrials.gov	NCT01241942	Phase 2 Study of Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs to Assess Transplant Suitability	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241942	E5
326	Clinicaltrials.gov	NCT01615484	Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs Recovered From Non-Heart-Beating Donors to Assess Transplant Suitability	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615484	E5
327	Clinicaltrials.gov	NCT00138671	A One Year Clinical Trial Assessing the Usefulness and Safety of Inhaled Insulin in Diabetics With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138671	E2
328	Clinicaltrials.gov	NCT00925171	Maintenance Schedules Following Pulmonary Rehabilitation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925171	E2
329	Clinicaltrials.gov	NCT01782326	QVA vs. Salmeterol/Fluticasone, 52-week Exacerbation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782326	E3
330	Clinicaltrials.gov	NCT01627639	Effectiveness of Acetazolamide for Reversal of Metabolic Alkalosis in Mechanically Ventilated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627639	E5
331	Clinicaltrials.gov	NCT01426581	Effectiveness of Interventions to Teach Respiratory Inhaler Technique (E-TRaIN)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426581	E2
332	Clinicaltrials.gov	NCT01136239	The Effect of High Dose N-acetylcysteine on Airtrapping and Airway Resistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136239	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
333	Clinicaltrials.gov	NCT00677807	Safety, Tolerability and Efficacy of Indacaterol in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677807	E2
334	Clinicaltrials.gov	NCT00789997	TNF-alpha Antagonists for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789997	E5
335	Clinicaltrials.gov	NCT01636076	Efficacy and Safety of QMF149 vs. Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636076	E5
336	Clinicaltrials.gov	NCT00999908	Comparison of the Effects of Indacaterol and Tiotropium on Inspiratory Capacity	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999908	E5
337	Clinicaltrials.gov	NCT01636401	Efficacy and Safety of 400 µg Twice Daily of Aclidinium Bromide vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636401	E5
338	Clinicaltrials.gov	NCT00411372	Shortness Of Breath Questionnaire Validation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411372	E5
339	Clinicaltrials.gov	NCT01349803	PT003 MDI Cardiovascular Safety Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349803	E5
340	Clinicaltrials.gov	NCT00691405	A Dose Ranging Study of Arformoterol Given Once Daily Compared to Arformoterol Given Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691405	E5
341	Clinicaltrials.gov	NCT00396604	Indacaterol Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler (SDDPI) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396604	E5
342	Clinicaltrials.gov	NCT00219648	Two-Stage Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Treatment With PEP03 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219648	E5
343	Clinicaltrials.gov	NCT01555138	Comparison of Indacaterol 150 µg Once Daily (o.d.) With Salmeterol/Fluticasone Propionate 50 µg/500 µg Twice Daily (b.i.d.)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555138	E2
344	Clinicaltrials.gov	NCT00190437	ANTEAB: a Study of Early Antibiotherapy in the ICU Management of Acute Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190437	E5
345	Clinicaltrials.gov	NCT01855230	Safety, Tolerability, and Clinical Activity of ASM-024 Administered to Patients With GOLD 2 or GOLD 3 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855230	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
346	Clinicaltrials.gov	NCT01944033	Î²2-agonist Versus Ipratropium Bromide Associated With Î²2-agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944033	E5
347	Clinicaltrials.gov	NCT01658020	A Study to Evaluate Efficacy and Safety Profile of Zabofoxacin Tablet 400mg and Moxifloxacin Tablet 400mg	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658020	E5
348	Clinicaltrials.gov	NCT01709864	NVA237 Versus Placebo 12-week Efficacy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709864	E5
349	Clinicaltrials.gov	NCT01715298	NVA237 BID Versus Placebo Twelve-week Efficacy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715298	E5
350	Clinicaltrials.gov	NCT00120978	Can Advair and Flovent Reduce Systemic Inflammation Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)? A Multi-Center Randomized Controlled Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120978	E2
351	Clinicaltrials.gov	NCT01465906	Efficacy and Safety of Tulobuterol Patch Combined With Tiotropium Bromide for Relieving Dyspnea Symptom of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465906	E5
352	Clinicaltrials.gov	NCT00683722	PROCHYMALâ„¢ (Human Adult Stem Cells) for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683722	E2
353	Clinicaltrials.gov	NCT00162864	A Pilot Study of Montelukast Sodium (Singulair) in Older Adults With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162864	E5
354	Clinicaltrials.gov	NCT00561886	Change of Inspiratory Peak Flow in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561886	E5
355	Clinicaltrials.gov	NCT00974246	The Effect on Depressive Symptoms in ECF Residents With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974246	E5
356	Clinicaltrials.gov	NCT01481727	Exacerbation Prevention GOLD IV COPD With Non Invasive Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481727	E2
357	Clinicaltrials.gov	NCT00692198	Effectiveness of Long-term Oxygen Therapy in Treating People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The Long-term Oxygen Treatment Trial [LOTT])	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692198	E2
358	Clinicaltrials.gov	NCT01656005	Beta Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656005	E5
359	Clinicaltrials.gov	NCT01328145	Acetylic Salicylic Acid for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328145	E5
360	Clinicaltrials.gov	NCT01693003	Indacaterol Versus Tiotropium on Dynamic Hyperinflation in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693003	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
361	Clinicaltrials.gov	NCT00634413	Effect of ADC4022 Co-Administered With Budesonide on Pulmonary Inflammation in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634413	E5
362	Clinicaltrials.gov	NCT00421122	Efficacy and Safety Study of Symbicort Turbuhaler in Chinese Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421122	E1
363	Clinicaltrials.gov	NCT01176903	Safety and Efficacy Study of Glyco pMDI After Single and Repeated Administration	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176903	E5
364	Clinicaltrials.gov	NCT00158847	Modification Of Disease Outcome In COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158847	E2
365	Clinicaltrials.gov	NCT01612793	Vagus Nerve Stimulation for Management of Bronchoconstriction in Patients Hospitalized With COPD Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01612793	E5
366	Clinicaltrials.gov	NCT01566773	PT001 MDI Versus Spiriva® in Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566773	E5
367	Clinicaltrials.gov	NCT00259779	Comparison Between Symbicort® and Prednisolone in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00259779	E2
368	Clinicaltrials.gov	NCT01382368	Acute Effect of Sildenafil on Exercise Tolerance and Functional Capacity in COPD, IPF and Post Pneumonectomy Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382368	E5
369	Clinicaltrials.gov	NCT00419744	A Comparison of SYMBICORT® pMDI With Formoterol Turbuhaler® in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419744	E2
370	Clinicaltrials.gov	NCT01543828	Indacaterol 75 Î¼g Compared to Placebo, Assessing Time to Patient's Perception of Onset of Effect in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543828	E5
371	Clinicaltrials.gov	NCT01860066	A 12 Week Study of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol (Advair) for Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860066	E5
372	Clinicaltrials.gov	NCT01834885	A 12 Week Study of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol (Advair) for Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834885	E5
373	Clinicaltrials.gov	NCT00996697	Differential Trough Effects of 'Triple Therapy' on Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996697	E5
374	Clinicaltrials.gov	NCT01645800	Effects of Lysozyme on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Randomised Placebo-Controlled Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645800	E1
375	Clinicaltrials.gov	NCT01329276	Assess Particle Deposition and Acute Effects of Symbicort® Forte Turbuhaler® in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329276	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
376	Clinicaltrials.gov	NCT00245661	Effects of Temazepam in Patients With Chronic Pulmonary Obstructive Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245661	E5
377	Clinicaltrials.gov	NCT01005901	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of NVA237 Versus Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005901	E2
378	Clinicaltrials.gov	NCT01068600	Comparison of Efficacy of Indacaterol Versus Placebo Over 12 Weeks	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068600	E5
379	Clinicaltrials.gov	NCT01072448	12-week Efficacy of Indacaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072448	E5
380	Clinicaltrials.gov	NCT01119937	Long Term Safety and Tolerability of NVA237 Versus Tiotropium in Japanese Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119937	E1
381	Clinicaltrials.gov	NCT00412204	Study to Evaluate the Effects of Tiotropium Bromide on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) During Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412204	E5
382	Clinicaltrials.gov	NCT00325169	SERETIDE Plus Tiotropium Versus Individual Components	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325169	E5
383	Clinicaltrials.gov	NCT01051258	AeriSeal System for Lung Volume Reduction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051258	E5
384	Clinicaltrials.gov	NCT00147667	Effects of Long Term Macrolide Antibiotic Therapy in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147667	E2
385	Clinicaltrials.gov	NCT00000571	Trial of Inspiratory Muscle Rest and Exercise in Chronic Obstructive Lung Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000571	E2
386	Clinicaltrials.gov	NCT00731822	A Study To Assess Single Dosage Strength Of GW685698/GW642444 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731822	E5
387	Clinicaltrials.gov	NCT00929734	Effect of Rosuvastatin Therapy in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929734	E5
388	Clinicaltrials.gov	NCT00763035	Comparison of Dobutamine and Regadenoson Stress Cardiac Magnetic Resonance (MR)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00763035	E5
389	Clinicaltrials.gov	NCT01757015	Safety and Efficacy of NVA237 as an add-on to Fixed Dose Combination LABA/ICS	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757015	E2
390	Clinicaltrials.gov	NCT01189396	Escalating and Cumulative-Dose Study of Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD) and Safety of A006	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189396	E5
391	Clinicaltrials.gov	NCT01849341	Roflumilast Safety Administered Once a Day on Alternate Days for Two Weeks Compared to the Usual Dosage Once Daily	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849341	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
392	Clinicaltrials.gov	NCT00826748	Effect of Inhaled Steroids on Gene Expression in the Lungs - 2	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826748	E5
393	Clinicaltrials.gov	NCT00532584	Effect of Steroids on Gene Expression in the Healthy Smokers Lungs	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532584	E5
394	Clinicaltrials.gov	NCT00995475	A Proof of Concept Study to Evaluate the Dose Response for the Systemic Benefit Risk Ratio of Inhaled Fluticasone Propionate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995475	E5
395	Clinicaltrials.gov	NCT01270594	A Pilot Study to Evaluate a Telepharmacy Intervention to Improve Inhaler Adherence in Veterans With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270594	E2
396	Clinicaltrials.gov	NCT00202150	Primary Care Management/Action Plans for Advanced Chronic Diseases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202150	E2
397	Clinicaltrials.gov	NCT00754546	Effect of Bronchodilation on Cycle vs Treadmill Exercise Endurance Time in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754546	E5
398	Clinicaltrials.gov	NCT01706536	A Study of the Efficacy and Safety of EP-101 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706536	E5
399	Clinicaltrials.gov	NCT00640484	Confirmatory Dose Finding Study of 2 Dosages of CHF 4226 pMDI (Carmoterol) in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640484	E5
400	Clinicaltrials.gov	NCT01037387	Effect of Noninvasive Ventilation on Physical Activity and Inflammation in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037387	E2
401	Clinicaltrials.gov	NCT00239278	Budesonide / Formoterol in Treatment of Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239278	E2
402	Clinicaltrials.gov	NCT00515606	Noninvasive Positive Pressure Ventilation Using Helium:Oxygen Versus Air:Oxygen in Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515606	E2
403	Clinicaltrials.gov	NCT00206167	A Comparison of Symbicort® pMDI 2 x 160/4.5 µg Bid and 2 x 80/4.5 µg Bid With Formoterol Turbuhaler® 2 x 4.5 µg Bid and Placebo in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206167	E2
404	Clinicaltrials.gov	NCT01854645	Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (PINNACLE 1)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854645	E2
405	Clinicaltrials.gov	NCT00215436	A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate in the Treatment of Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215436	E5
406	Clinicaltrials.gov	NCT00280371	A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate 20 Mcg/0.5 mL in the Treatment of Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280371	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
407	Clinicaltrials.gov	NCT01378520	Effect of Ketoconazole on Breathlessness	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378520	E5
408	Clinicaltrials.gov	NCT00206154	A Comparison of Symbicort® pMDI 2 x 160/4.5 µg Bid and Symbicort® pMDI 2 x 80/4.5 µg Bid With Formoterol Turbuhaler®, Budesonide pMDI, the Combination of Formoterol Turbuhaler® and Budesonide pMDI, and Placebo in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206154	E2
409	Clinicaltrials.gov	NCT01054885	Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW62444 Inhalation Powder and the Individual Components in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054885	E2
410	Clinicaltrials.gov	NCT01053988	A 6-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW62444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053988	E2
411	Clinicaltrials.gov	NCT00697177	The Prevalence of Gastro-oesophageal Reflux in Chronic Lung Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697177	E5
412	Clinicaltrials.gov	NCT01078623	Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078623	E5
413	Clinicaltrials.gov	NCT00478738	A 2 Part Study Examining Doses Of GSK961081 In Healthy Volunteers And Then In COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478738	E5
414	Clinicaltrials.gov	NCT00626522	Aclidinium/Formoterol Fixed Combination Dose Finding Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626522	E5
415	Clinicaltrials.gov	NCT00687349	Improving Clinician Communication Skills (ICCS)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687349	E2
416	Clinicaltrials.gov	NCT01631019	Mobile-phone-based Home Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631019	E2
417	Clinicaltrials.gov	NCT01908933	Study of the AeriSeal System Treatment in Patients With Advanced Non-Upper Lobe Predominant Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908933	E2
418	Clinicaltrials.gov	NCT01377051	Effect of Indacaterol Maleate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Lung Volume and Related Dyspnea	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377051	E5
419	Clinicaltrials.gov	NCT00292838	Relative Potency of Inhaled Corticosteroids	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292838	E5
420	Clinicaltrials.gov	NCT00461162	Dyspnea Self-Management: Internet or Face-to-Face	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461162	E2
421	Clinicaltrials.gov	NCT00962481	Study to Evaluate the Effect of Bimosiamose on Ozone Induced Sputum Neutrophilia	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962481	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
422	Clinicaltrials.gov	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410	E5
423	Clinicaltrials.gov	NCT00098228	Dose-Ranging Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098228	E5
424	Clinicaltrials.gov	NCT00773786	Effect of Brovana and Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773786	E5
425	Clinicaltrials.gov	NCT00730067	Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730067	E5
426	Clinicaltrials.gov	NCT00857766	A 16-Week Study to Evaluate the Effect of Advair DISKUS [®] , 250/50mcg on Arterial Stiffness in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857766	E5
427	Clinicaltrials.gov	NCT00929708	Efficacy of AZD3199 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929708	E5
428	Clinicaltrials.gov	NCT00462540	A Crossover Study in the Treatment of Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462540	E5
429	Clinicaltrials.gov	NCT00731770	Comparing Fluticasone-Salmeterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Sleep	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731770	E5
430	Clinicaltrials.gov	NCT00911651	Study to Assess the Effect of Salbutamol and Ipratropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911651	E5
431	Clinicaltrials.gov	NCT01055405	Study of Sildenafil Effects in Combination With Rehabilitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Associated Pulmonary Hypertension	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055405	E5
432	Clinicaltrials.gov	NCT00132236	Nurse Smoking Cessation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Nicotine Replacement Therapy (NRT) and Behavioral Support	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132236	E2
433	Clinicaltrials.gov	NCT00920127	Treatment With AKL1 in Obstructive Airways Disease (The TAKL Study)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920127	E5
434	Clinicaltrials.gov	NCT01785433	To Compare the Pharmacokinetics of Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785433	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
435	Clinicaltrials.gov	NCT01313494	A Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Trial Investigating Roflumilast on Safety and Effectiveness in China, Hong Kong and Singapore:	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313494	E2
436	Clinicaltrials.gov	NCT01865500	Two Different Dosages of Nebulized Steroid Versus Parenteral Steroid in the Management of COPD Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865500	E2
437	Clinicaltrials.gov	NCT01353235	Oral Prednisolone in Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353235	E5
438	Clinicaltrials.gov	NCT01954628	Efficacy and Safety of AQX-1125 in Unstable COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954628	E5
439	Clinicaltrials.gov	NCT00860938	Predictor for an Additional Benefit of Inhaled Corticosteroid in Patients Treated With Tiotropium for COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860938	E5
440	Clinicaltrials.gov	NCT01349816	PT003 MDI Dose Confirmation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349816	E5
441	Clinicaltrials.gov	NCT00379028	Airway Clearance Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379028	E5
442	Clinicaltrials.gov	NCT01012765	Effect of Indacaterol on Inspiratory Capacity (IC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012765	E5
443	Clinicaltrials.gov	NCT01349868	PT005 MDI Dose Ranging Versus Foradil Aerolizer Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349868	E5
444	Clinicaltrials.gov	NCT01796730	Effects and Safety of Different Dose of Bambuterol on Chinese COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796730	E5
445	Clinicaltrials.gov	NCT01316887	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 and GSK573719 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316887	E2
446	Clinicaltrials.gov	NCT01522092	Escitalopram in Anxiety Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522092	E2
447	Clinicaltrials.gov	NCT01498081	A Single-dose Study to Investigate the Effects of 3 Different Doses of Inhaled AZD2115 in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498081	E5
448	Clinicaltrials.gov	NCT00698828	SUN11031 in Cachexia Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698828	E5
449	Clinicaltrials.gov	NCT00557466	A Dose Ranging Trial of 4 Doses of Indacaterol Delivered Via the TWISTHALER® Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557466	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
450	Clinicaltrials.gov	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551758	E2
451	Clinicaltrials.gov	NCT00921921	Does Extra-fine Hydrofluoroalkane-beclomethasone Dipropionate (HFA-BDP) Suppress Small Airways Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921921	E5
452	Clinicaltrials.gov	NCT01227278	A Study to Evaluate the Effectiveness of a Drug (MEDI-563) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227278	E2
453	Clinicaltrials.gov	NCT00969904	Pilot Study to Assess the Effect of High Dose N-acetylcysteine (NAC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969904	E5
454	Clinicaltrials.gov	NCT01712854	Investigating the Effects of Symbicort on the Ventilatory Kinematics in Patients With Obstructive Disease With Optoelectronic Plethysmography	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712854	E5
455	Clinicaltrials.gov	NCT01539434	Behavioral Intervention to Maintain Physical Capacity and Activity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539434	E2
456	Clinicaltrials.gov	NCT01427673	Continuous Positive Airway Pressure Versus Noninvasive Ventilation in Patients With Overlap Syndrome	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427673	E2
457	Clinicaltrials.gov	NCT01385696	Study Evaluating Preference, Satisfaction and Ease of Use of Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosed Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385696	E5
458	Clinicaltrials.gov	NCT01043601	Efficacy and Safety of Two Doses of Formoterol Fumarate MDI (PT005) in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compared to Foradil® Aerolizer® as an Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043601	E5
459	Clinicaltrials.gov	NCT01009463	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009463	E2
460	Clinicaltrials.gov	NCT01319019	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319019	E5
461	Clinicaltrials.gov	NCT00557115	Early Pulmonary Rehabilitation Following Acute COPD Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557115	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
462	Clinicaltrials.gov	NCT01017952	A Study to Evaluate Annual Rate of Exacerbations and Safety of 3 Dosage Strengths of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017952	E2
463	Clinicaltrials.gov	NCT00671073	Study To Assess Efficacy and Safety of Oglemilast in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671073	E5
464	Clinicaltrials.gov	NCT01957163	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	E5
465	Clinicaltrials.gov	NCT00308191	A Phase IIIB Study to Compare the Efficacy and Safety of Concomitant Treatment in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308191	E5
466	Clinicaltrials.gov	NCT01706328	A Study to Assess the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 Mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 Mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706328	E5
467	Clinicaltrials.gov	NCT01072149	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic (PK), and Pharmacodynamic (PD) Profiles of 3 Doses of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder at the End of a 28-day Treatment Period in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Compared to Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072149	E5
468	Clinicaltrials.gov	NCT00094562	A Fish Oil Supplement to Maintain Body Weight in Patients With Disease-Related Weight Loss	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094562	E5
469	Clinicaltrials.gov	NCT00730301	EUROPT Clinical Trial to Study the Efficacy of One-Way Valve Implantation (New Treatment Algorithm) in Patients With Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730301	E5
470	Clinicaltrials.gov	NCT00515164	US Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 2 Emphysema Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515164	E5
471	Clinicaltrials.gov	NCT00232674	Efficacy Study of the Effect of Budesonide on Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232674	E2
472	Clinicaltrials.gov	NCT00667797	Costs & Outcomes of Hospitalization/Treatment With Levalbuterol & Albuterol in Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667797	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
473	Clinicaltrials.gov	NCT00706914	Comparison of Acclidinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706914	E5
474	Clinicaltrials.gov	NCT00868231	Efficacy of Acclidinium Bromide Administered in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868231	E5
475	Clinicaltrials.gov	NCT01131390	Ventilator Settings and Comfort	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131390	E5
476	Clinicaltrials.gov	NCT01363531	Clinical Trial for the Assessment of Delayed Antibiotic Treatment Strategies	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363531	E5
477	Clinicaltrials.gov	NCT00435760	Clinical Trial to Assess Rate of Onset of Bronchodilator Action in Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435760	E5
478	Clinicaltrials.gov	NCT00801307	Trial Comparing Effect of He/O2 to Medical Air on Pulmonary Function Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801307	E5
479	Clinicaltrials.gov	NCT00242333	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Different AD 237 Doses in Adults With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242333	E5
480	Clinicaltrials.gov	NCT01494610	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic (PK and PD) Study of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Product Delivered in a Capsule-based Inhaler and in a Multi-dose Dry Powder Inhaler in Moderate Asthma Patients and Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494610	E5
481	Clinicaltrials.gov	NCT00104637	Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104637	E5
482	Clinicaltrials.gov	NCT00400153	RespimatÂ® Combivent Trial in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400153	E5
483	Clinicaltrials.gov	NCT01868009	DISKUS vs. ELLIPTA Device Preference Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868009	E5
484	Clinicaltrials.gov	NCT01441934	SPHERIC-1. Sildenafil and Pulmonary HypERTension In COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441934	E2
485	Clinicaltrials.gov	NCT01397396	Effects of Inspiratory Muscle Training in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397396	E5
486	Clinicaltrials.gov	NCT00604500	A Patient Handling Study of Mometasone Furoate/Formortoral Fumarate (MF/F) Metered Dose Inhaler (MDI) With an Integrated Dose Counter in Adolescent and Adult Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Study P04703AM1)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604500	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
487	Clinicaltrials.gov	NCT00914264	The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Overlap Syndrome	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914264	E5
488	Clinicaltrials.gov	NCT00034112	Efficacy of Osteopathic Manipulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034112	E5
489	Clinicaltrials.gov	NCT01742338	Dose of Corticosteroids in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742338	E5
490	Clinicaltrials.gov	NCT00274573	Effects of Once Daily Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Different Severity	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274573	E5
491	Clinicaltrials.gov	NCT01607398	ADOAIR250 Anti-inflammatory Effects in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607398	E5
492	Clinicaltrials.gov	NCT01124422	Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination 250/50 DISKUS in the Exercise Endurance Time in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124422	E5
493	Clinicaltrials.gov	NCT01313676	Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol on Survival in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313676	E2
494	Clinicaltrials.gov	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444	E5
495	Clinicaltrials.gov	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660	E5
496	Clinicaltrials.gov	NCT00239499	Pilot Study Comparing Tiotropium (Spiriva) to Salmeterol (Serevent) Plus Fluticasone (Flixotide) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239499	E5
497	Clinicaltrials.gov	NCT00153075	Flow Rate Effect Respimat Inhaler Versus a Metered Dose Inhaler Using Berodual in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153075	E5
498	Clinicaltrials.gov	NCT00808288	A Study To Investigate The Safety, Toleration And Efficacy of PF00610355 In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808288	E5
499	Clinicaltrials.gov	NCT01908140	Study of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908140	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
500	Clinicaltrials.gov	NCT00690885	Interferon-alpha Treatment of Chronic Cough in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690885	E5
501	Clinicaltrials.gov	NCT01645358	Helmet Ventilation in Acute Hypercapnic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645358	E2
502	Clinicaltrials.gov	NCT00103922	Study In Subjects With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103922	E2
503	Clinicaltrials.gov	NCT01543919	Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On A Background Of Tiotropium Bromide	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543919	E5
504	Clinicaltrials.gov	NCT01218126	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod Tablets Administered Twice Daily Compared With Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218126	E2
505	Clinicaltrials.gov	NCT01321463	Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Taking Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate Combination	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321463	E5
506	Clinicaltrials.gov	NCT01431287	Tiotropium +Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) Versus Tiotropium and Olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431287	E2
507	Clinicaltrials.gov	NCT01431274	Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) Versus Tiotropium and Olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431274	E2
508	Clinicaltrials.gov	NCT00144326	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 12 Week Trial to Evaluate the Effect of Tiotropium Inhalation Capsules (Spiriva) on the Magnitude of Exercise, Measured Using an Accelerometer, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144326	E5
509	Clinicaltrials.gov	NCT01957150	Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957150	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
510	Clinicaltrials.gov	NCT00239434	A Comparison of 18g of Tiotropium Inhalation Capsules Once Daily and Atrovent Metered Dose Inhaler (2 Puffs of 20g, 4 Times Daily) in a Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239434	E5
511	Clinicaltrials.gov	NCT00430300	Safety And Efficacy Of UK-432,097 In Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430300	E5
512	Clinicaltrials.gov	NCT00288964	Use of the Hattler Respiratory Assist Catheter in Severe Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288964	E5
513	Clinicaltrials.gov	NCT00676052	Dose-Ranging Study Of GSK233705B In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676052	E5
514	Clinicaltrials.gov	NCT00285012	Smoking Cessation in Subjects With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285012	E2
515	Clinicaltrials.gov	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323621	E5
516	Clinicaltrials.gov	NCT01110200	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Post-hospitalization Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110200	E2
517	Clinicaltrials.gov	NCT00633217	Advair HFA For Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633217	E5
518	Clinicaltrials.gov	NCT01425801	Single Dose Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of LAS100977 in Asthmatic Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425801	E5
519	Clinicaltrials.gov	NCT01697332	Functional Applications of Hyperpolarized 129Xe MRI	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697332	E2
520	Clinicaltrials.gov	NCT01348555	Safety, Preliminary Pharmacokinetics and Bronchodilator Properties of V0162	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348555	E5
521	Clinicaltrials.gov	NCT00606684	A Study To Assess Efficacy And Safety Of Different Doses Of GW642444 In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606684	E5
522	Clinicaltrials.gov	NCT00238836	Anticipatory & Preventive Team Care (APTCare): At Risk Patients of Family Health Networks	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238836	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
523	Clinicaltrials.gov	NCT00826683	Detection of Circulating Endothelial Progenitors Cells (EPCs) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826683	E5
524	Clinicaltrials.gov	NCT00549679	Study To Evaluate Safety And Tolerability Of GSK256066 In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549679	E5
525	Clinicaltrials.gov	NCT01300442	Effects of Transcutaneous Electrical Diaphragmatic Stimulation on Respiratory Variables in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300442	E5
526	Clinicaltrials.gov	NCT00677872	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677872	E5
527	Clinicaltrials.gov	NCT00372112	A Study To Assess The Safety And Tolerability Of GW642444 In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372112	E5
528	Clinicaltrials.gov	NCT00642616	Evaluate Safety of T/I on Diabetic Subjects With Mild Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642616	E2
529	Clinicaltrials.gov	NCT01281748	Evaluation Of The Efficacy Of Corticosteroids In Patients With An Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilator Support	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281748	E2
530	Clinicaltrials.gov	NCT00640315	Single Dose Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640315	E5
531	Clinicaltrials.gov	NCT01136421	Magnesium Sulfate Versus Ipratropium Bromide in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136421	E2
532	Clinicaltrials.gov	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472	E5
533	Clinicaltrials.gov	NCT00952861	Antibiotics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952861	E5
534	Clinicaltrials.gov	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410	E5
535	Clinicaltrials.gov	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
536	Clinicaltrials.gov	NCT01822899	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899	E5
537	Clinicaltrials.gov	NCT00404261	Evaluation Of Patient Satisfaction Of Metered Dose Inhaler (MDI) With Counter In Asthmatics And Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404261	E5
538	Clinicaltrials.gov	NCT00975195	Inhaled Corticosteroid Withdrawal in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975195	E2
539	Clinicaltrials.gov	NCT01488019	Study to Evaluate the Safety of Long-Term Use of Perforomist [®] (Formoterol Fumarate)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488019	E2
540	Clinicaltrials.gov	NCT00268177	Airway Inflammation In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268177	E5
541	Clinicaltrials.gov	NCT00862641	A Study of the Safety and Tolerance of Regadenoson in Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862641	E5
542	Clinicaltrials.gov	NCT00523991	Trial Comparing Tiotropium Inhalation Capsules vs Placebo in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523991	E2
543	Clinicaltrials.gov	NCT01072396	Effects of Tiotropium on Breathing Capacity and Exercise Limitation in Early Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072396	E5
544	Clinicaltrials.gov	NCT00711438	Pilot Randomized Controlled Trial of a Breathlessness Intervention Service for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711438	E5
545	Clinicaltrials.gov	NCT00328484	Comparison of Two Programs to Encourage Physical Activity in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328484	E2
546	Clinicaltrials.gov	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807	E5
547	Clinicaltrials.gov	NCT00457977	Comparing Two Pneumococcal Vaccines in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457977	E2
548	Clinicaltrials.gov	NCT00000573	Emphysema: Physiologic Effects of Nutritional Support	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000573	E2
549	Clinicaltrials.gov	NCT00000606	National Emphysema Treatment Trial (NETT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606	E2
550	Clinicaltrials.gov	NCT00000621	Feasibility of Retinoic Acid Treatment in Emphysema (FORTE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000621	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
551	Clinicaltrials.gov	NCT00355732	Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Weaning From Mechanical Ventilation in Difficult to Wean Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355732	E5
552	Clinicaltrials.gov	NCT01040689	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040689	E5
553	Clinicaltrials.gov	NCT01371149	Patient -Ventilator Interaction in Chronic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371149	E2
554	Clinicaltrials.gov	NCT01559116	Characterization of 24-hour Lung Function Profiles of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination in Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559116	E5
555	Clinicaltrials.gov	NCT00063453	Supplemental Selenium and Vitamin E and Pulmonary Function	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063453	E2
556	Clinicaltrials.gov	NCT00000564	Nocturnal Oxygen Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000564	E2
557	Clinicaltrials.gov	NCT00000565	Clinical Study of Intermittent Positive Pressure Breathing (IPPB)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000565	E2
558	Clinicaltrials.gov	NCT00000568	Lung Health Study (LHS) I and III	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000568	E2
559	Clinicaltrials.gov	NCT00000569	Lung Health Study II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000569	E2
560	Clinicaltrials.gov	NCT00384566	A Comparison of the Effect of Carvedilol and Metoprolol on Airways Tone in Patients With Heart Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384566	E5
561	Clinicaltrials.gov	NCT01516437	A Study to Assess Immunity to Specific Microbial Antigens in Healthy Smokers and Non-smokers and in Subjects With Stable COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516437	E5
562	Clinicaltrials.gov	NCT00363805	Green Tea or Polyphenon E in Preventing Lung Cancer in Former Smokers With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363805	E2
563	Clinicaltrials.gov	NCT00129584	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584	E2
564	Clinicaltrials.gov	NCT00137956	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) Cost-effectiveness Sub-Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137956	E2
565	Clinicaltrials.gov	NCT00013156	Cost-Effectiveness of Lung Volume Reduction Surgery	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013156	E5
566	Clinicaltrials.gov	NCT00793624	Safety and Efficacy of BI 1744 CL in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease I	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793624	E2
567	Clinicaltrials.gov	NCT00796653	Safety and Efficacy of BI 1744 CL in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796653	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
568	Clinicaltrials.gov	NCT00331656	Comparative Study of Non-Invasive Mask Ventilation vs Cuirass Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331656	E5
569	Clinicaltrials.gov	NCT01614951	The Pulmonary Protection Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614951	E2
570	Clinicaltrials.gov	NCT00105846	An Evaluation of Home-Based Telemedicine Services	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105846	E2
571	Clinicaltrials.gov	NCT01273259	Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273259	E2
572	Clinicaltrials.gov	NCT00581087	Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581087	E2
573	Clinicaltrials.gov	NCT00215449	Study in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215449	E2
574	Clinicaltrials.gov	NCT00720226	Efficacy of Losartan in Preventing Progression of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720226	E2
575	Clinicaltrials.gov	NCT01040728	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Tiotropium Bromide in Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040728	E5
576	Clinicaltrials.gov	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	E5
577	Clinicaltrials.gov	NCT01939990	Safety Study of Nebivolol for COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939990	E5
578	Clinicaltrials.gov	NCT00493974	Zileuton to Treat Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The LEUKO Study)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493974	E5
579	Clinicaltrials.gov	NCT00122694	Modification of Chronic Inflammation by Inhaled Carbon Monoxide in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122694	E5
580	Clinicaltrials.gov	NCT00373932	Real-Time Support for Exercise Persistence in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373932	E2
581	Clinicaltrials.gov	NCT01748279	The Effects of Atorvastatin Treatment in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748279	E5
582	Clinicaltrials.gov	NCT00291460	Inspiratory Muscle Training in Hypercapnic COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291460	E5
583	Clinicaltrials.gov	NCT00592033	Effect of Oxygen in Normoxaemic COPD Patients Who Desaturate During Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592033	E2
584	Clinicaltrials.gov	NCT01019694	Combivent Respimat 1-year Safety Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019694	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
585	Clinicaltrials.gov	NCT00984659	Validation of a New Shortness of Breath With Daily Activities Questionnaire in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984659	E5
586	Clinicaltrials.gov	NCT01209715	Effect of an Inhaled Glucocorticoid-long-acting Beta Adrenergic Agonist on Endothelial Function in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209715	E5
587	Clinicaltrials.gov	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802	E5
588	Clinicaltrials.gov	NCT00106821	Efficacy of Tiotropium in Patients of African Descent With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106821	E5
589	Clinicaltrials.gov	NCT01959516	Effect of Glycopyrronium on Morning Symptoms and Pulmonary Function in Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959516	E5
590	Clinicaltrials.gov	NCT00931385	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931385	E5
591	Clinicaltrials.gov	NCT01944176	The Effects of Simvastatin on Th17 Cytokines and Th17 Polarizing Cytokine in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944176	E5
592	Clinicaltrials.gov	NCT00932646	Characterisation of 24-hour FEV1-time Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932646	E5
593	Clinicaltrials.gov	NCT01486186	Effect of Traditional Chinese Medicine on Outcomes in Patients With Mild/Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486186	E2
594	Clinicaltrials.gov	NCT00219622	A Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of a Tofimilast in Adult Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219622	E5
595	Clinicaltrials.gov	NCT00244192	Effects of Infliximab (Remicade) on Fat Free Mass in Patients With Moderate to Severe COPD Suffering From Cachexia	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244192	E2
596	Clinicaltrials.gov	NCT00422552	Effect of Indacaterol on Inspiratory Capacity and Lung Function in Patients With COPD Versus Placebo and Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422552	E5
597	Clinicaltrials.gov	NCT00241631	Enhancement of inâ`Vitro GC Function in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241631	E2
598	Clinicaltrials.gov	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230	E5
599	Clinicaltrials.gov	NCT01422681	Extracorporeal CO2 Removal in COPD Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422681	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
600	Clinicaltrials.gov	NCT01482000	Does Pulmonary Daoyin of China Give Additional Benefit Over Usual Therapy in Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482000	E5
601	Clinicaltrials.gov	NCT01837927	Efficacy of NVA237 (50 µg o.d) Using Tiotropium (5 µg 1/4g o.d) as Active Control in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837927	E2
602	Clinicaltrials.gov	NCT00132860	Prophylactic 100µg Antibiotic Treatment of Patients With Chronic Obstructive Lung Disease (COLD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132860	E2
603	Clinicaltrials.gov	NCT01710488	Comparison Between Levofloxacin and Prulifloxacin, in Internal Medicine Patients With Acute Exacerbation of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710488	E2
604	Clinicaltrials.gov	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323634	E5
605	Clinicaltrials.gov	NCT00051792	Yoga for Treating Shortness of Breath in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051792	E2
606	Clinicaltrials.gov	NCT01192191	A Long-term Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 in Japanese Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192191	E1
607	Clinicaltrials.gov	NCT00446667	A Pilot Safety Study of Inhaled Dry Powder Mannitol in Acute Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446667	E5
608	Clinicaltrials.gov	NCT01833390	MagniXene MRI Use in Patients With Asthma and COPD to Assess Regional Lung Function by Delineating Ventilation Defects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833390	E2
609	Clinicaltrials.gov	NCT01722370	Ambulatory Oxygen Effects on Muscles in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722370	E5
610	Clinicaltrials.gov	NCT00668408	LTOT in COPD Patients With Moderate Chronic Hypoxemia and Chronic Heart Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668408	E2
611	Clinicaltrials.gov	NCT00417755	Effect of Invasive and Non Invasive Mechanical Ventilation on Feeding Delivery in COPD Elderly Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417755	E5
612	Clinicaltrials.gov	NCT01730404	Safety, Tolerability and Efficacy of 28-day Inhaled CHF 6001 DPI in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730404	E5
613	Clinicaltrials.gov	NCT01006616	Long-Term Extension Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD (P05575AM2)(MK-7123-009-0)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006616	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
614	Clinicaltrials.gov	NCT00524095	Bronchiectasis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Role of Prophylaxis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00524095	E5
615	Clinicaltrials.gov	NCT00680056	Add-on Effects of Tiotropium Over Formoterol in Exercise Tolerance on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680056	E5
616	Clinicaltrials.gov	NCT00132730	An Investigational Drug Study In Patients With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132730	E5
617	Clinicaltrials.gov	NCT01058486	Multicomponent Intervention to Decrease Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Related Hospitalizations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058486	E2
618	Clinicaltrials.gov	NCT00181207	Airway Clearance for Prevention of COPD Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181207	E2
619	Clinicaltrials.gov	NCT01344135	Nutritional Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Muscle Atrophy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344135	E2
620	Clinicaltrials.gov	NCT00319813	General Practice Quality Assurance Project. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosis and Treatment	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319813	E5
621	Clinicaltrials.gov	NCT00483743	Safety, Tolerability and PD Activity of Inhaled TPI 1020 Versus Inhaled Budesonide in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483743	E5
622	Clinicaltrials.gov	NCT00500318	A Study of Exercise Endurance and Lung Hyperinflation in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500318	E5
623	Clinicaltrials.gov	NCT00268866	Danish Quality Assurance Project on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Outpatient Lung Clinics	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268866	E5
624	Clinicaltrials.gov	NCT00292448	A Randomised, Double-blind, Crossover Study of Ba679BR Respimat in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292448	E5
625	Clinicaltrials.gov	NCT01040403	Determining Optimal Free Dose Combination of Tiotropium Bromide and BI 1744 CL in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040403	E5
626	Clinicaltrials.gov	NCT00696020	Combination of Orally Inhaled BI1744Cl/Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696020	E5
627	Clinicaltrials.gov	NCT00274547	Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the Veterans Affairs (VA) Setting	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274547	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
628	Clinicaltrials.gov	NCT00720499	Efficacy and Safety of 4 Weeks of Treatment With Orally Inhaled BI1744/Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720499	E5
629	Clinicaltrials.gov	NCT01460108	AeriSeal System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema and Collateral Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460108	E5
630	Clinicaltrials.gov	NCT00851370	Exploratory Study of Xolair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Elevated IgE Levels	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851370	E2
631	Clinicaltrials.gov	NCT01431625	Effects of Exercise Training on Systemic Inflammation and Muscle Repair According to the Obstructive Chronic Pulmonary Disease (COPD) Phenotype	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431625	E5
632	Clinicaltrials.gov	NCT00464932	Vasoactive Intestinal Peptide in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464932	E5
633	Clinicaltrials.gov	NCT00215384	Study in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215384	E5
634	Clinicaltrials.gov	NCT00928746	Actuation Indicator Trial in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928746	E5
635	Clinicaltrials.gov	NCT01778062	INDacaterol eFfectiveNess In COPD Patients With Tuberculosis history	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778062	E5
636	Clinicaltrials.gov	NCT01943552	Ipratropium Bromide in Peri-Operative COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943552	E5
637	Clinicaltrials.gov	NCT00122434	Dose Finding Study in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122434	E5
638	Clinicaltrials.gov	NCT01915784	Preference, Satisfaction and Ease of Use of Genuair® (Pressair®, ϵ) and Breezhaler® (Neohaler®, ϵ) Inhalers in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915784	E5
639	Clinicaltrials.gov	NCT01335971	Broccoli Sprout Extracts Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335971	E5
640	Clinicaltrials.gov	NCT00128440	High Dose Trial in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128440	E5
641	Clinicaltrials.gov	NCT00570544	Tiotropium Induced Bronchodilation in Lung CT Scored Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570544	E5
642	Clinicaltrials.gov	NCT01336608	A 24-week Arterial Stiffness Study With Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336608	E2
643	Clinicaltrials.gov	NCT00846768	BI 1744 CL With Respimat Once Daily Versus Twice Daily in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846768	E5
644	Clinicaltrials.gov	NCT00263874	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of UK-500,001 in Adult Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263874	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
645	Clinicaltrials.gov	NCT01437748	Closing Volume Interpretation and Bronchodilators Effect	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437748	E5
646	Clinicaltrials.gov	NCT00144339	Evaluation of the Long- Term Effects of Spiriva on Lung Function in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144339	E2
647	Clinicaltrials.gov	NCT01222533	Tiotropium Respimat Pharmacokinetic Study in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222533	E5
648	Clinicaltrials.gov	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fulticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395888	E5
649	Clinicaltrials.gov	NCT00782509	12 / 48 wk Pivotal PFT vs PBO in COPD II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782509	E2
650	Clinicaltrials.gov	NCT00267917	Evaluation of the Respimat Inhaler vs. a HFA MDI Using Berodual in Patients With COPD With Poor MDI Technique.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267917	E5
651	Clinicaltrials.gov	NCT01525615	A Study to Determine the Effect of Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination on Exercise Endurance Time During Constant Work Load Cycle Test in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525615	E5
652	Clinicaltrials.gov	NCT01662986	Investigate the Impact of Early Treatment Initiation With Tiotropium in Patients Recovering From Hospitalization for an Acute COPD Exacerbation 2	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662986	E2
653	Clinicaltrials.gov	NCT01663987	Investigate the Impact of Early Treatment Initiation With Tiotropium in Patients Recovering From Hospitalization for an Acute COPD Exacerbation 1	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663987	E2
654	Clinicaltrials.gov	NCT00782210	12 / 48 Week Pivotal PFT vs PBO in COPD I	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782210	E2
655	Clinicaltrials.gov	NCT01533922	Effect on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation of Tiotropium + Olodaterol in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533922	E5
656	Clinicaltrials.gov	NCT01533935	Effect on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation of Tiotropium + Olodaterol in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533935	E5
657	Clinicaltrials.gov	NCT01627327	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Once Daily in Subjects With COPD Who Have or Are At Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627327	E5
658	Clinicaltrials.gov	NCT00268216	Survival Of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268216	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
659	Clinicaltrials.gov	NCT01253473	Symbicort in Airway Predominant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253473	E5
660	Clinicaltrials.gov	NCT00749411	Safety and Tolerability of Repeat Dosing of GSK233705/GW642444 in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749411	E5
661	Clinicaltrials.gov	NCT00115492	Advair [®] DISKUS [®] Versus Serevent [®] DISKUS [®] For Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115492	E2
662	Clinicaltrials.gov	NCT01809262	Single Dose Ranging Study of BI 1744 CL (Olodaterol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809262	E5
663	Clinicaltrials.gov	NCT01061671	Simvastatin Therapy for Moderate and Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01061671	E2
664	Clinicaltrials.gov	NCT00784550	A 24-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ADVAIR DISKUS 250/50mcg Plus SPIRIVA HANDIHALER Versus SPIRIVA HANDIHALER Plus Placebo DISKUS in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). SPIRIVA and HANDIHALER Are Trade Marks of Boehringer Ingelheim	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784550	E2
665	Clinicaltrials.gov	NCT00519376	A Study To Investigate The Effect Of Inhaling A Single Dose Of GW642444M In COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519376	E5
666	Clinicaltrials.gov	NCT01480661	Evaluation With CT Scan of Possible Changes in Airways After Treatment With Daxas [®] in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480661	E2
667	Clinicaltrials.gov	NCT00527826	Influence Of Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate (50/500 µg BID) On The Course Of The Disease And Exacerbation Frequency In COPD Patients Gold Stage III And IV	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527826	E2
668	Clinicaltrials.gov	NCT01466712	Evaluate the Effects of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate Combination Therapy on Small Airways Function	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466712	E5
669	Clinicaltrials.gov	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363	E1
670	Clinicaltrials.gov	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388	E1
671	Clinicaltrials.gov	NCT00569270	Dynamic Hyperinflation and Tiotropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569270	E5
672	Clinicaltrials.gov	NCT01376245	A 24-week Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in Subjects of Asian Ancestry With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376245	E1
673	Clinicaltrials.gov	NCT00163098	A Study of UK-369,003 on the Safety and Efficacy in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00163098	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
674	Clinicaltrials.gov	NCT01313637	A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313637	E2
675	Clinicaltrials.gov	NCT01691482	A Study to Look at Day to Day Changes in Lung Function in COPD Subjects Taking Albuterol/Salbutamol and Ipratropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691482	E5
676	Clinicaltrials.gov	NCT00929851	BDP/FF Versus Formoterol Fumarate (FF) in Patients With Severe COPD (Lung Function and Exacerbation Rate)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929851	E2
677	Clinicaltrials.gov	NCT00594009	Venovenous CO2 Removal in Patients With COPD and Acute Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594009	E2
678	Clinicaltrials.gov	NCT01836016	A Randomized Comparative Effectiveness Research Trial of Three Treatments for COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836016	E2
679	Clinicaltrials.gov	NCT00394485	Tiotropium + Procatерol vs Tiotropium + Placebo in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394485	E5
680	Clinicaltrials.gov	NCT00239460	Efficacy and Safety (Including 24-hour Holter Monitoring) of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239460	E5
681	Clinicaltrials.gov	NCT01181466	AeriSeal® System for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181466	E2
682	Clinicaltrials.gov	NCT01483625	Tiotropium (18mcg) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Respiratory Infection	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483625	E5
683	Clinicaltrials.gov	NCT00269126	Clinical Evaluation Of GW815SF For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronic Bronchitis, Emphysema)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00269126	E5
684	Clinicaltrials.gov	NCT00549146	Treatment Of Partial Reversible Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549146	E2
685	Clinicaltrials.gov	NCT00482235	A Study of MK0359 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482235	E2
686	Clinicaltrials.gov	NCT00239421	A Six-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium Plus Formoterol to Salmeterol Plus Fluticasone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239421	E5
687	Clinicaltrials.gov	NCT00281567	Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium Inhalation Solution (Respimat Inhaler) and Spiriva HandiHaler in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281567	E5
688	Clinicaltrials.gov	NCT01456494	Teaching Use of Respiratory Inhalers (TURI)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456494	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
689	Clinicaltrials.gov	NCT00475007	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBVÂ® Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007	E2
690	Clinicaltrials.gov	NCT00463827	Effect of Statins on Asthma Control in Smokers With Asthma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463827	E5
691	Clinicaltrials.gov	NCT00764556	Phase II Study of Safety and Feasibility of Intensive Blood Glucose Control With Insulin on Acute Medical Wards	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764556	E5
692	Clinicaltrials.gov	NCT01673685	Trial of Portable Oxygen Cylinders Versus Battery Powered Portable Oxygen Concentrators	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673685	E5
693	Clinicaltrials.gov	NCT01640288	Imaging Regional Lung Defect Severity	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640288	E5
694	Clinicaltrials.gov	NCT01462942	Long-term Efficacy and Safety of Aclidinium/Formoterol Fixed-Dose Combination	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462942	E2
695	Clinicaltrials.gov	NCT01033669	Assessment Of The Inhalation Profiles Of Four Dry Powder Inhalers In Patients With Variable Degrees Of Lung Obstruction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033669	E5
696	Clinicaltrials.gov	NCT00035828	A Blinded Study Comparing the Safety and Efficacy of a Fully Human Anti-IL8 Monoclonal Antibody (ABX-IL8) to Placebo in Patients With Chronic Bronchitis and COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035828	E2
697	Clinicaltrials.gov	NCT00274534	A Comparison of the Effects of Tiotropium Inhalation qd and Salmeterol Inhalation Bid on Arterial Blood Gases.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274534	E5
698	Clinicaltrials.gov	NCT00274560	A Multiple Dose Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274560	E5
699	Clinicaltrials.gov	NCT00037973	Effect of Ventilation-Feedback Training on Exercise Performance in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037973	E5
700	Clinicaltrials.gov	NCT00274521	Tiotropium (Spiriva) Rehabilitation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274521	E2
701	Clinicaltrials.gov	NCT00168831	Tiotropium / Respimat One-Year Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168831	E2
702	Clinicaltrials.gov	NCT00168844	Tiotropium / Respimat One-Year Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168844	E2
703	Clinicaltrials.gov	NCT01342913	A Study to Evaluate the 24 Hour Spirometric Effect (FEV1) of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (100mcg Fluticasone Furoate (FF)/25mcg Vilanterol (VI)) Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate Inhalation Powder (50mcg Salmeterol/500mcg Fluticasone Propionate (FP))	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342913	E5
704	Clinicaltrials.gov	NCT01691885	RELOVAIRÂ® Lung Deflation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691885	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
705	Clinicaltrials.gov	NCT00528996	An Efficacy and Safety Study to Compare Three Doses of BEA 2180 BR to Tiotropium and Placebo in the Respimat Inhaler.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528996	E2
706	Clinicaltrials.gov	NCT00969605	Adaptive Support Ventilation in the Weaning of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969605	E2
707	Clinicaltrials.gov	NCT01536262	Japan Long-term Safety for Tiotropium Plus Olodaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536262	E1
708	Clinicaltrials.gov	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675	E5
709	Clinicaltrials.gov	NCT00783406	Safety, Toleration and Efficacy of Single Inhaled Doses of PF-00610355 in Chronic Obstructive Pulmonary (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783406	E5
710	Clinicaltrials.gov	NCT01696058	Co-administration of Olodaterol Respimat® and Tiotropium Handihaler®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696058	E5
711	Clinicaltrials.gov	NCT01694771	Co-administration of Olodaterol Respimat® and Tiotropium Handihaler®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694771	E5
712	Clinicaltrials.gov	NCT00241865	Effects of Selenium and Vitamin E Supplements on Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241865	E2
713	Clinicaltrials.gov	NCT01126437	Comparison of Tiotropium in the HandiHaler Versus the Respimat in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126437	E2
714	Clinicaltrials.gov	NCT00420160	Does Moderate Intensity Exercise Help Prevent Smoking Relapse Among Women?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420160	E5
715	Clinicaltrials.gov	NCT00387088	Tiotropium / Respimat One Year Study in COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387088	E2
716	Clinicaltrials.gov	NCT01467297	Ceftidoren Versus Levofloxacin in the Treatment of Patients With Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467297	E5
717	Clinicaltrials.gov	NCT00674817	An Investigation Of The Interaction Of GSK961081 With Inhaled Beta-Agonist And Anti-Muscarinic Drugs.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674817	E5
718	Clinicaltrials.gov	NCT00613860	Sequential Endoscopic Lung Volume Reduction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613860	E2
719	Clinicaltrials.gov	NCT01377818	Non Invasive Mechanical Ventilation Versus Respiratory Rehabilitation in Hypercapnic COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377818	E5
720	Clinicaltrials.gov	NCT00994552	Comparison of Pressure Support and Pressure Control Ventilation in Chronic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994552	E5
721	Clinicaltrials.gov	NCT00613574	RUSSE / Russian Spiriva® Safety & Efficacy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613574	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
722	Clinicaltrials.gov	NCT01151579	Effect of Nebulized Bronchodilators on Heart Rate	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151579	E5
723	Clinicaltrials.gov	NCT01336283	Effectiveness of Different Exercise Training Programs to the Profile of COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336283	E2
724	Clinicaltrials.gov	NCT01123902	Effectiveness of a Hand-held Fan for Breathlessness	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123902	E2
725	Clinicaltrials.gov	NCT00423137	Effect of BIBW 2948 BS in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423137	E5
726	Clinicaltrials.gov	NCT00184977	COPD on Primary Care Treatment (COOPT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184977	E2
727	Clinicaltrials.gov	NCT01040130	Effect of Treatment BI 1744 CL (5 and 10 Mcg) Versus Placebo on Exercise Endurance Time During Constant Work Rate Cycle Ergometry I	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040130	E5
728	Clinicaltrials.gov	NCT00274053	Effects of a 9-months Treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274053	E2
729	Clinicaltrials.gov	NCT00274040	Comparison of Tiotropium and Ipratropium in a Double-Blind, Double-dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274040	E5
730	Clinicaltrials.gov	NCT00824382	Efficacy and Safety of 4 Weeks Treatment With Inhaled BI 1744 CL in Japanese Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824382	E5
731	Clinicaltrials.gov	NCT00135538	The Additional Value of Noninvasive Ventilation Next to Rehabilitation in Hypercapnic COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135538	E2
732	Clinicaltrials.gov	NCT00157339	Safety and Efficacy of Inhaled Insulin in Patients With Diabetes and Asthma or COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157339	E2
733	Clinicaltrials.gov	NCT01040793	Effect of Treatment BI 1744 CL (5 and 10 Mcg) Versus Placebo on Exercise Endurance Time During Constant Work Rate Cycle Ergometry II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040793	E5
734	Clinicaltrials.gov	NCT00274027	Mechanisms of Dyspnea Relief During Exercise in COPD Patients Following Treatment With Tiotropium (Spiriva)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274027	E5
735	Clinicaltrials.gov	NCT00662792	Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium Daily + Salmeterol Daily or Twice Daily Versus Tiotropium Daily in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662792	E5
736	Clinicaltrials.gov	NCT00239447	Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium Inhalation Solution (Respimat Inhaler) and Spiriva HandiHaler in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239447	E5
737	Clinicaltrials.gov	NCT00452400	Efficacy and Safety of 4 Weeks Treatment With Inhaled BI 1744 CL in Patients With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452400	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
738	Clinicaltrials.gov	NCT00139932	Tiotropium Bromide Alone vs Tiotropium Bromide and Formoterol Fumarate in Subjects With COPD (Study P04272) (COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139932	E2
739	Clinicaltrials.gov	NCT00274508	Effect of Tiotropium (Spiriva) on Exercise Tolerance in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274508	E5
740	Clinicaltrials.gov	NCT00157235	Effect of Tiotropium Inhalation Capsules (Spiriva) on Exercise Tolerance in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157235	E2
741	Clinicaltrials.gov	NCT00530842	Effect of Tiotropium Plus Salmeterol vs. Fluticasone/Salmeterol on Static Lung Volumes and Exercise Endurance in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530842	E5
742	Clinicaltrials.gov	NCT00535366	Efficacy and Safety Comparison of Steroid or Placebo in Combination With Salmeterol and Tiotropium in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535366	E5
743	Clinicaltrials.gov	NCT00359788	A Trial Comparing Treatment With Tiotropium Inhalation Capsules to Combivent Inhalation Aerosol in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359788	E5
744	Clinicaltrials.gov	NCT01176747	Lung Deposition of the BDP/Formoterol Combination Administered Via the NEXT DPI in Healthy, Asthmatic and COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176747	E5
745	Clinicaltrials.gov	NCT01344655	Study to Investigate the Effect of Formoterol vs Salmeterol on Small Airways Physiological Parameters in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344655	E5
746	Clinicaltrials.gov	NCT00144196	12 Week Efficacy of Tiotropium(S Versus Placebo in Patients With Mild COPD According to Swedish Guidelines (SPIRIMILD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144196	E5
747	Clinicaltrials.gov	NCT00563381	Tiotropium Once Daily 18 Mcg Versus Salmeterol Twice Daily 50 Mcg on Time to First Exacerbation in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563381	E2
748	Clinicaltrials.gov	NCT00152984	12-Week Tiotropium 18?g q.d. in Patients With COPD and a Concomitant Diagnosis of Asthma for Safety and Efficacy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152984	E5
749	Clinicaltrials.gov	NCT01355809	Six-Minute Walk Test Comparing Helium/Oxygen to Nitrogen/Oxygen for COPD Rehabilitation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355809	E5
750	Clinicaltrials.gov	NCT01762800	Evaluating the Control of COPD Symptoms in Patients Treated With Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Alone, ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Alone or ADOAIR 50/250mcg Plus Tiotropium Bromide 18mcg	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762800	E1
751	Clinicaltrials.gov	NCT00538148	Telithromycin: in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adult Outpatients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538148	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
752	Clinicaltrials.gov	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	E5
753	Clinicaltrials.gov	NCT00012805	Effectiveness and Cost Impact of a Telecommunications System in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012805	E2
754	Clinicaltrials.gov	NCT00012792	Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012792	E2
755	Clinicaltrials.gov	NCT00117182	Aridol Challenge as a Tool to Predict Treatment Response to Inhaled Corticosteroids in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117182	E5
756	Clinicaltrials.gov	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965	E5
757	Clinicaltrials.gov	NCT00656747	Moxifloxacin Versus Amoxicillin Clavulanic Acid in Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656747	E5
758	Clinicaltrials.gov	NCT01657487	Comparing Treatment Efficacy With High and Medium Dose of Fluticasone in Combination With Salmeterol in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657487	E2
759	Clinicaltrials.gov	NCT01920321	Bronchoscopic Thermal Saline Ablation (BTSA) of Emphysematous Lung. A New Emphysema Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920321	E5
760	Clinicaltrials.gov	NCT00473460	Intermittent Moxifloxacin Therapy For The Prevention Of Acute Exacerbations In Patients With Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473460	E2
761	Clinicaltrials.gov	NCT00097773	Comparison of Two Treatment Regimens to Reduce PA Infection in Children With Cystic Fibrosis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097773	E1
762	Clinicaltrials.gov	NCT00668772	Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668772	E2
763	Clinicaltrials.gov	NCT01449292	Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292	E2
764	Clinicaltrials.gov	NCT00662740	Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder (Spiriva Handihaler and Salmeterol PE Capsule) in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662740	E2
765	Clinicaltrials.gov	NCT00205920	Netherlands 10 mL Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 1/2 Emphysema Study - Initial Formulation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205920	E5
766	Clinicaltrials.gov	NCT00205907	Israeli 10 mL Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 1/2 Emphysema Study - Initial Formulation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205907	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
767	Clinicaltrials.gov	NCT01727037	Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation (BIABI) for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727037	E5
768	Clinicaltrials.gov	NCT00716053	Phase 3 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Advanced Upper Lobe Predominant (ULP) Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716053	E2
769	Clinicaltrials.gov	NCT01520740	Collateral Ventilation Effects on Response to AeriSeal System Treatment in Upper Lobe Predominant Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520740	E5
770	Clinicaltrials.gov	NCT00240435	12 Week Comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium / Respimat, Placebo and Ipratropium MDI in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240435	E5
771	Clinicaltrials.gov	NCT00239473	12 Week Comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium / Respimat, Placebo and Ipratropium MDI in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239473	E5
772	Clinicaltrials.gov	NCT00673478	Tiotropium and Salmeterol PK Study in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673478	E5
773	Clinicaltrials.gov	NCT00207337	Exhale (R) Stent for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207337	E5
774	Clinicaltrials.gov	NCT00413205	TESRA: (Treatment of Emphysema With a Gamma-Selective Retinoid Agonist)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413205	E2
775	Clinicaltrials.gov	NCT00388882	Trial Comparing Treatment With Tiotropium Inhalation Capsules to Combivent® Inhalation Aerosol in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388882	E5
776	Clinicaltrials.gov	NCT00391612	EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612	E2
777	Clinicaltrials.gov	NCT00323024	Dose Determination Safety and Activity Study of Inhaled NX1011 to Treat Pulmonary Arterial Hypertension	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323024	E5
778	Clinicaltrials.gov	NCT01751113	A Randomised, Double-blind, Double Dummy, 3 Way Cross-over Study Evaluating the Effects of ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Plus Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Compared With the Individual Treatments in the Treatment of Japanese Subjects w	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751113	E5
779	Clinicaltrials.gov	NCT00274014	Measure of the Long Term Influence of SPIRIVA® in Acute Respiratory Disorders	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274014	E2
780	Clinicaltrials.gov	NCT00525512	Tiotropium In Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525512	E2
781	Clinicaltrials.gov	NCT00274079	SPIRIVA in Usual Care	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274079	E5
782	Clinicaltrials.gov	NCT01476813	Randomized Cross Over Study to Assess Efficacy and Safety of BDP/FF and Glycopyrrolate	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476813	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
783	Clinicaltrials.gov	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticane Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134	E5
784	Clinicaltrials.gov	NCT00277264	Spiriva® Assessment of FEV1 (SAFE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00277264	E2
785	Clinicaltrials.gov	NCT00239408	Spiriva (Tiotropium Bromide) Assessment of FEV1 - (SAFE-Portugal).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239408	E5
786	Clinicaltrials.gov	NCT01822795	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Emphysema.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822795	E5
787	Clinicaltrials.gov	NCT00630227	Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 2 Homogeneous Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630227	E5
788	Clinicaltrials.gov	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147	E5
789	Clinicaltrials.gov	NCT01935388	Common Canister Protocol for Inhaler Administration in Mechanically Ventilated Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935388	E5
790	Clinicaltrials.gov	NCT01353105	Evaluation and Reconditioning of Marginal Lung Donors to Transplantation by ex Vivo Lung Perfusion	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353105	E2
791	Clinicaltrials.gov	NCT01825122	Efficacy and Safety of β_1 -adrenoceptor Inverse Agonist, Nadolol, In Smoking Cessation of Patients With Pre-existing COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01825122	E5
792	Clinicaltrials.gov	NCT00440700	Anxiety Self-Management for ICU Patients Receiving Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440700	E1
793	Clinicaltrials.gov	NCT01958814	Beta Agonist Nebulization in Non Invasively Ventilated COPD Patients: Safety, and Therapeutic Efficacy Range.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958814	E2
794	Clinicaltrials.gov	NCT00260598	LIFE-Lung Bronchoscopy in Patients at Risk for Developing Lung Cancer	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260598	E5
795	Clinicaltrials.gov	NCT01536587	Effects of Salmeterol on Autonomic Nervous System	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536587	E5
796	Clinicaltrials.gov	NCT01009099	Reducing Dynamic Hyperinflation Through Breathing Retraining	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009099	E2
797	Clinicaltrials.gov	NCT00995852	Unilateral Versus Bilateral Endoscopic Lung Volume Reduction A Comparative Case Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
798	Clinicaltrials.gov	NCT00700388	Efficacy of Temporary Positive Expiratory Pressure (TPEP) in Chronic Hypersecretion	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700388	E5
799	Clinicaltrials.gov	NCT01602523	Effect of Symbicort on Sleep Quality in Patients With Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602523	E5
800	Clinicaltrials.gov	NCT00435253	US 10 mL Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 2 Emphysema Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435253	E5
801	Clinicaltrials.gov	NCT01869205	The Effect and Mechanism of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valve in Korean Emphysema Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869205	E1
802	Clinicaltrials.gov	NCT01608490	Lung Volume Reduction Coil for Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490	E2
803	Clinicaltrials.gov	NCT01328899	Feasibility Study of PneumRx's Lung Volume Reduction Coil (LVRC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328899	E2
804	Clinicaltrials.gov	NCT00566839	Randomized Comparison of Awake Nonresectional Versus Nonawake Resectional Lung Volume Reduction Surgery	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566839	E2
805	Clinicaltrials.gov	NCT00145548	Pilot Study of the Spiration IBVä,é System	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145548	E5
806	Clinicaltrials.gov	NCT00678405	Trial of a Breathlessness Intervention Service for Intractable Breathlessness	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678405	E2
807	Clinicaltrials.gov	NCT01174732	Dose-Ranging Study of A006 DPI, in Adult Asthma Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174732	E5
808	Clinicaltrials.gov	NCT00476736	The Effect of N-Acetylcystein on Quality of Life and Air Trapping During Rest and After Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476736	E5
809	Clinicaltrials.gov	NCT00600639	Non-Invasive Mechanical Ventilation in Elderly Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600639	E2
810	Clinicaltrials.gov	NCT00230984	IRAD2 : Patients With Respiratory Failure at Home	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230984	E2
811	Clinicaltrials.gov	NCT01038791	Patients-ventilator Interaction During Sleep: Effect of Humidification System	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038791	E5
812	Clinicaltrials.gov	NCT01140685	Analysis of Anti-inflammatory and Antioxidant Pathways in Lung Diseases by Haem Oxygenase-1 (HO-1) in Induced Sputum and Carbon Monoxide (CO) in Exhaled Air	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140685	E5
813	Clinicaltrials.gov	NCT01951222	Bronchodilator Properties and Safety in Asthma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951222	E5
814	Clinicaltrials.gov	NCT00726479	Safety and Efficacy of 4-weeks Treatment of BIBW 2948 BS in Patients With Chronic Obstructive Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726479	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
815	Clinicaltrials.gov	NCT00520429	Transforming Psychotherapy for Chronically Ill Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520429	E5
816	Clinicaltrials.gov	NCT01499485	Treatment of Metabolic Alkalosis With Acetazolamide. Effect on the Length of Mechanical Ventilation.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499485	E5
817	Clinicaltrials.gov	NCT00347139	Repeat Doses Of A New Medication (GW642444) In Asthmatic Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347139	E5
818	Clinicaltrials.gov	NCT00962455	Feedback Reports and e-Learning in Primary Care Spirometry	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962455	E2
819	Clinicaltrials.gov	NCT00274066	Acute Bronchodilator Response of a Single Dose of Atrovent or Berotec on Top of Pharmacodynamic Steady State of Spiriva	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274066	E5
820	Clinicaltrials.gov	NCT00381667	Study to Assess GW642444 in Asthma Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381667	E5
821	Clinicaltrials.gov	NCT00351676	Capturing Outcomes of Clinical Activities Performed by a Rounding Pharmacist Practising in a Team Environment	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351676	E5
822	Clinicaltrials.gov	NCT01266980	A Study to Assess the Effects of Repeat Doses of Fluticasone Furoate and GW642444M Combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Impairment.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266980	E5
823	Clinicaltrials.gov	NCT00274092	Tiotropium Inhalation Capsules and Atrovent MDI Comparison Trial in Taiwan	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274092	E5
824	Clinicaltrials.gov	NCT00205647	Study of Expectorant Activity of Oral N-Acetylcystein (NAC) in Patients With Stable Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205647	E2
825	Clinicaltrials.gov	NCT00254566	A Trial To Evaluate Two Antibiotics For The Treatment Of Acute Exacerbation Of Chronic Bronchitis (AECB)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254566	E5
826	Clinicaltrials.gov	NCT01420445	Safety/Tolerability and Efficacy of YHD001 in Patients With Acute and Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420445	E5
827	Clinicaltrials.gov	NCT00255983	A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Faropenem Medoxomil In the Treatment of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255983	E5
828	Clinicaltrials.gov	NCT00132938	PERSPECTIVE: Telithromycin - Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132938	E2
829	Clinicaltrials.gov	NCT00042718	A Study of the Effectiveness and Safety of High Dose, Short-course Levofloxacin in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation (Worsening) of Chronic Bronchitis.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042718	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
830	Clinicaltrials.gov	NCT00645086	Comparative Study of 5 Days of M02-472 Clarithromycin Extended-Release Tablets to 7 Days of Clarithromycin Immediate-Release Tablets for the Treatment of Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645086	E5
831	Clinicaltrials.gov	NCT00105183	EZ-2053 in the Prophylaxis of Acute Pulmonary Allograft Rejection	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105183	E2
832	Clinicaltrials.gov	NCT00257140	A Study of the Safety and Effectiveness of Levofloxacin Compared With Cefaclor in the Treatment of Adults With Chronic Bronchitis Experiencing Rapid Onset of Worsening of Symptoms Caused by Bacteria	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257140	E5
833	Clinicaltrials.gov	NCT00642447	Helium:Oxygen Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642447	E5
834	Clinicaltrials.gov	NCT00546676	Ketek in CAP / AECB in Ambulatory Adult Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546676	E5
835	Clinicaltrials.gov	NCT00132951	KEYS: Study Comparing Clinical Health Outcomes of Telithromycin Versus Azithromycin in Outpatients With Community-acquired Lower Respiratory Tract Infections	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132951	E2
836	Clinicaltrials.gov	NCT01828788	Postoperative Rehabilitation After Cardiac Surgery in Patients at Risk of Respiratory Complications. Effects of a Continuous Bi-laterosternal Infusion of Ropivacaine Through Multihole Catheters	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828788	E2
837	Clinicaltrials.gov	NCT00288223	Telithromycin in Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288223	E5
838	Clinicaltrials.gov	NCT00649831	A Multicentre, Randomised, Open-Label Study To Compare The Efficacy And Safety Of Azithromycin For 5 Days With Those Of Amoxicillin-Clavulanic Acid In Patients With Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649831	E5
839	Clinicaltrials.gov	NCT00644449	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial of Azithromycin SR Compared With Levofloxacin for the Treatment of Acute Symptoms of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644449	E5
840	Clinicaltrials.gov	NCT00269932	A Study of the Safety and Effectiveness of Oral Levofloxacin Compared With Cefuroxime Axetil in the Treatment of Adults With Persistent Bronchitis Experiencing Rapid Onset of Severe Worsening of Symptoms Caused by Bacteria	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00269932	E2
841	Clinicaltrials.gov	NCT01432080	Steroids, Azithromycin, Montelukast, and Symbicort (SAMS) for Viral Respiratory Tract Infection Post Allograft	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432080	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
842	Clinicaltrials.gov	NCT00245453	Outpatient Registry Trial of Respiratory Tract Infections in Adults	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245453	E2
843	Clinicaltrials.gov	NCT00380315	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AG1321001 in Chronic Cough	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380315	E1
844	Clinicaltrials.gov	NCT01357460	Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema Due to alpha1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357460	E1
845	Clinicaltrials.gov	NCT01421082	Evaluation of Physiologic Parameters to Study the Mechanism of Action of the Lung Volume Reduction Coil in Subjects With Homogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421082	E2
846	Clinicaltrials.gov	NCT01217671	International Study Evaluating the Safety and Efficacy of Inhaled, Human, Alpha-1 Antitrypsin (AAT) in Alpha-1 Antitrypsin Deficient Patients With Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217671	E1
847	Clinicaltrials.gov	NCT00670007	Extension Study of Zemaira i.v. Administration in Subjects With Emphysema Due to alpha1-proteinase Inhibitor Deficiency.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670007	E1
848	Clinicaltrials.gov	NCT00261833	Zemaira in Subjects With Emphysema Due to Alpha1-Proteinase Inhibitor (API) Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261833	E1
849	Clinicaltrials.gov	NCT01457833	Implantation of Endobronchial Valves Versus Intrabronchial Valves in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457833	E2
850	Clinicaltrials.gov	NCT01902732	Endoscopic Lung Volume Reduction After Catheter-based CV Measurement in Patients With Heterogeneous Emphysema and Complete Interlobar Fissures	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902732	E2
851	Clinicaltrials.gov	NCT01220908	Evaluation of the PneumRx Lung Volume Reduction Coil to Treat Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220908	E2
852	Clinicaltrials.gov	NCT00825578	Use of Endobronchial Valves in Non-Upper Lobe Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825578	E5
853	Clinicaltrials.gov	NCT01849159	Clinical Study of the Efficacy and Safety of the Application of Allogeneic Mesenchymal (Stromal) Cells of Bone Marrow, Cultured Under the Hypoxia in the Treatment of Patients With Severe Pulmonary Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849159	E2
854	Clinicaltrials.gov	NCT00684892	Safety and Feasibility Study of the Chartis System With Heterogeneous Emphysema Prior to Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684892	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
855	Clinicaltrials.gov	NCT01213043	Safety and Pharmacokinetics of Alpha-1 Proteinase Inhibitor in Subjects With Alpha1-Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213043	E5
856	Clinicaltrials.gov	NCT00263887	Alpha-1-Antitrypsin (AAT) To Treat Emphysema In AAT-Deficient Patients (EXACTLE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263887	E1
857	Clinicaltrials.gov	NCT01528267	Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Blood	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528267	E2
858	Clinicaltrials.gov	NCT01329432	Surfactant Administration During Spontaneous Breathing	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329432	E5
859	Clinicaltrials.gov	NCT00563641	Very Early Surfactant and NCPAP for Premature Infants With RDS	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563641	E1
860	Clinicaltrials.gov	NCT00360464	A Trial Of Azithromycin SR For The Treatment Of Acute Bronchitis And Secondary Infection Of Chronic Respiratory Diseases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360464	E5
861	Clinicaltrials.gov	NCT00460096	Phase II/III Study of an Alpha-1 Proteinase Inhibitor (Kamada-API) in Individuals With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460096	E5
862	Clinicaltrials.gov	NCT00295061	The Comparison of the Pharmacokinetic, Safety and Tolerability of Alpha-1 MP and Prolastin In Adult Alpha1-Antitrypsin Deficient Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295061	E5
863	Clinicaltrials.gov	NCT00301366	The Safety and Tolerability of Alpha-1 MP In Subjects With Alpha-1-Antitrypsin (AAT) Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301366	E5
864	Clinicaltrials.gov	NCT01151202	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of "AG NPP709 Syrup"	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151202	E5
865	Clinicaltrials.gov	NCT00396006	Efficacy and Safety Study of Augmentation Therapy With ARALAST Fraction IV-1 (Human Alpha 1 - Proteinase Inhibitor)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396006	E5
866	Clinicaltrials.gov	NCT00161707	Safety Study of an Aerosolized, Recombinant Alpha 1-Antitrypsin in Subjects With Alpha 1-Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161707	E5
867	Clinicaltrials.gov	NCT01684410	Safety and Tolerability Trial of Inhaled Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Hydrophobic Chromatography Process (Alpha-1 HC) in Subjects With Cystic Fibrosis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684410	E5
868	Clinicaltrials.gov	NCT01669421	Effect of Double Dose of Alpha 1-antitrypsin Augmentation Therapy on Lung Inflammation.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669421	E5
869	Clinicaltrials.gov	NCT01054339	Safety & Efficacy Study of rAAV1-CB-hAAT for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054339	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
870	Clinicaltrials.gov	NCT01851642	Lung Disease and Its Affect on the Work of White Blood Cells in the Lungs	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851642	E5
871	Clinicaltrials.gov	NCT00313144	Aralast alpha1-proteinase Inhibitor Surveillance Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313144	E5
872	Clinicaltrials.gov	NCT01651351	GLASSIA Infusion Rate Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651351	E5
873	Clinicaltrials.gov	NCT00067756	4-PBA: Will it Increase the Level of Alpha 1-Antitrypsin(AAT) in Persons With AAT Deficiency?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067756	E5
874	Clinicaltrials.gov	NCT01379469	Carbamazepine in Severe Liver Disease Due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379469	E1
875	Clinicaltrials.gov	NCT00157092	Study of the Effect of Aerosolized, Recombinant Alpha 1-Antitrypsin on Epithelial Lining Fluid Analytes in Subjects With Alpha 1-Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157092	E5
876	Clinicaltrials.gov	NCT01650545	Aerosol Liposomal Cyclosporine for Chronic Rejection in Lung Transplant Recipients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650545	E2
877	Clinicaltrials.gov	NCT00656058	Montelukast to Treat Bronchiolitis Obliterans	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656058	E5
878	Clinicaltrials.gov	NCT01163786	A Proposal to Test the Efficacy and Tolerability of Bortezomib in Pulmonary Chronic GVHD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163786	E5
879	Clinicaltrials.gov	NCT01121016	Efficacy and Safety of add-on Montelukast to Inhaled Budesonide in the Treatment of Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121016	E2
880	Clinicaltrials.gov	NCT01109160	Study of Azithromycin for Lymphocytic Bronchiolitis/Bronchitis After Lung Transplantation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109160	E5
881	Clinicaltrials.gov	NCT00381147	Use of Clarithromycin in Mustard-Induced Bronchiolitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381147	E2
882	Clinicaltrials.gov	NCT01429844	Tacrolimus Versus Cyclosporine for Immunosuppression After Lung Transplantation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429844	E2
883	Clinicaltrials.gov	NCT01287078	Cyclosporine Inhalation Solution (CIS) in Lung Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients for the Treatment of Bronchiolitis Obliterans	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287078	E5
884	Clinicaltrials.gov	NCT02035293	Frequency of Diagnostic Symptomatic Pulmonary Embolism's in Patients Hospitalized for Clinical Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035293	E5
885	Clinicaltrials.gov	NCT02109172	A 7-Day Cross-over Study of QD and BID TD-4208 in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109172	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
886	Clinicaltrials.gov	NCT02093195	Study of Bosentan in the Treatment of Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093195	E2
887	Clinicaltrials.gov	NCT01996319	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Cross-over Study to Assess the Effects of a 3 Week Therapy Each With QVA149 Versus Placebo on Pulmonary Function and Average Physical Activity Levels in Patients With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996319	E5
888	Clinicaltrials.gov	NCT01966107	Evaluate the Effect of Aclidinium Bromide on Long-term Cardiovascular Safety and COPD Exacerbations in Patients With Moderate to Very Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966107	E2
889	Clinicaltrials.gov	NCT02058459	Targeted Lung Denervation for Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058459	E5
890	Clinicaltrials.gov	NCT02084758	Nitrate Supplementation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084758	E5
891	Clinicaltrials.gov	NCT02103374	Evaluation of Benefit of Nebulized Bronchodilators at Home in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Very Severe Steady State	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103374	E2
892	Clinicaltrials.gov	NCT02109406	Efficacy and Safety Study of Two Dose Levels of AZD2115 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109406	E5
893	Clinicaltrials.gov	NCT01970878	Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PT003, PT001, and PT005 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, With Spiriva® Handihaler® (PINNACLE 3)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970878	E2
894	Clinicaltrials.gov	NCT02070133	Efficacy of Simvastatin for the Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070133	E5
895	Clinicaltrials.gov	NCT02098369	Comparative Effectiveness of a Peer-led O2 Infoline for Patients and Caregivers	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098369	E2
896	Clinicaltrials.gov	NCT02055352	Study to Evaluate Efficacy/Safety of Combination Budesonide/Indacaterol vs Fluticasone/Salmeterol in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055352	E2
897	Clinicaltrials.gov	NCT02040792	A 28-Day Parallel Group Study of TD-4208 in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040792	E5
898	Clinicaltrials.gov	NCT02067780	Short Antibiotic Treatment Versus Duration Guided by Markers of Inflammation in the Treatment of AECOPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067780	E5
899	Clinicaltrials.gov	NCT01973998	Effects of Roflumilast in Hospitalized Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD) on Mortality and Re-hospitalization	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973998	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
900	Clinicaltrials.gov	NCT01985334	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glycopyrronium or Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Fixed-dose Combination Regarding Symptoms and Health Status in Patients With Moderate COPD Switching From Treatment With Any Standard COPD Regimen	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985334	E5
901	Clinicaltrials.gov	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (Mcg), Vilanterol (VI) 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	E5
902	Clinicaltrials.gov	NCT01978145	A Non-inferiority Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fluticasone Propionate/Salmeterol (FSC) 250/50 Microgram (Mcg) Through a Capsule-Based Inhaler and a Multi-Dose Inhaler Administered Twice Daily (BID) in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978145	E5
903	Clinicaltrials.gov	NCT02036762	STRETCH OF RESPIRATORY MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036762	E5
904	Clinicaltrials.gov	NCT02105974	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) Compared With Vilanterol Inhalation Powder (VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105974	E5
905	Clinicaltrials.gov	NCT02018432	Strategy to Improve Adherence of Roflumilast	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018432	E5
906	Clinicaltrials.gov	NCT02007590	Aerosure and Six Minute Walk Distance in Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007590	E5
907	Clinicaltrials.gov	NCT01966549	A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of CNTO6785 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966549	E2
908	Clinicaltrials.gov	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E2
909	Clinicaltrials.gov	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E2
910	Clinicaltrials.gov	NCT02006732	Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OTEMTO 2)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006732	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
911	Clinicaltrials.gov	NCT01964352	Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OTEMTO 1)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964352	E5
912	Clinicaltrials.gov	NCT02068456	Post Marketing Surveillance of Roflumilast in Korea	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068456	E5
913	Clinicaltrials.gov	NCT02038829	A Dose-Range Finding Study of SUN-101 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038829	E5
914	Clinicaltrials.gov	NCT01996124	Acute Effect of Pulmonary Desufflation on Cardiac Performance in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996124	E5
915	Clinicaltrials.gov	NCT01992081	Study to Evaluate the Impact of the "PROactive Telecoaching Program" on Physical Activity in Patients With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992081	E2
916	Clinicaltrials.gov	NCT01972776	A Safety, Tolerability and Efficacy Study in COPD Patients With QBM076.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972776	E5
917	Clinicaltrials.gov	NCT02000609	A Phase II, 5-way Cross-over Study to Evaluate the Pharmacodynamics of "Nexthaler" Dry Powder Inhaler in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000609	E5
918	Clinicaltrials.gov	NCT02018549	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler DPI	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018549	E5
919	Clinicaltrials.gov	NCT01969734	Endobronchial Valves in Moderate COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969734	E5
920	Clinicaltrials.gov	NCT02030535	Study to Evaluate the Effect on Lung Function and ECG When a Combination of Tiotropium Plus Olodaterol is Administered to Patients With COPD Either From a Single Inhaler or Each Compound is Administered After Each Other From Two Different Inhalers	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030535	E5
921	Clinicaltrials.gov	NCT01969721	Characterization of Lung Function Profile of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination Compared to Fluticasone Propionate + Salmeterol Fixed Dose Combination in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969721	E5
922	Clinicaltrials.gov	NCT00363428	Lung Rehabilitation in Treating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Are Undergoing Surgery for Lung Cancer	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363428	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
923	Clinicaltrials.gov	NCT02085161	To Evaluate the Effect of Inhaled Medication Together With Exercise and Activity Training on Exercise Capacity and Daily Activities in Patients With Chronic Lung Disease With Obstruction of Airways	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085161	E5
924	Clinicaltrials.gov	NCT02039050	Evaluation of Long-Acting Muscarinic Antagonists in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039050	E5
925	Clinicaltrials.gov	NCT02075541	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' Investigational Vaccine GSK2838504A When Administered to Patients With Persistent Airflow Obstruction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075541	E2
926	Clinicaltrials.gov	NCT02102009	Nutritional Supplementation in Adults With Chronic Respiratory Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102009	E5
927	Clinicaltrials.gov	NCT02079753	Single Portable Pulse-dose-conserving Device vs. Combined Use of Stationary and Portable.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079753	E5
928	Clinicaltrials.gov	NCT02047448	Improving Medication Adherence Through a Transitional Care Pharmacy Practice Model	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047448	E2
929	Clinicaltrials.gov	NCT01969539	Ventilator Adapter for Combivent Respimat	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969539	E5
930	Clinicaltrials.gov	NCT00358488	Study Investigating Repeat Doses Of A New Medication (GSK159797) In Asthmatic Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358488	E5
931	Clinicaltrials.gov	NCT01979926	Comparative Evaluate the Efficacy to Acute and Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979926	E5
932	Clinicaltrials.gov	NCT02075255	Efficacy and Safety Study of Benralizumab to Reduce OCS Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA and Chronic OCS Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075255	E1
933	Clinicaltrials.gov	NCT01983241	Efficacy and Safety of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process (Alpha-1 MP) in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1 Antitrypsin Deficiency (AATD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983241	E1
934	Clinicaltrials.gov	NCT02006576	Prostaglandin Inhibition for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006576	E2
935	Clinicaltrials.gov	NCT02059057	LVRC IDE Crossover Study (Crossover From IDE Trial CLN0009)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059057	E5
936	Clinicaltrials.gov	NCT02107209	Biological Lung Volume Reduction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107209	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
937	Clinicaltrials.gov	NCT02093221	Study of Human Plasma-Derived Alpha1-Proteinase Inhibitor in Subjects With New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093221	E1
938	Clinicaltrials.gov	NCT02001688	Phase II, Safety and ELF Study of "Kamada-API for Inhalation"	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001688	E1
939	WHO ICTRP	ACTRN1260500006640	The effect of a self-management programme supported by computerised symptom feedback on quality of life in community dwelling people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000006640.aspx	E2
940	WHO ICTRP	ACTRN12605000014651	A randomised double blind study of short course systemic steroids versus conventional 14 days course in acute exacerbations of COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000014651.aspx	E5
941	WHO ICTRP	ACTRN12605000019606	A cluster randomised crossover study comparing the efficacy of two models of spirometry provision in general practice on the identification and prevention of chronic obstructive pulmonary disease in smokers and ex-smokers over 35 years.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000019606.aspx	E5
942	WHO ICTRP	ACTRN12605000037606	NIVOAD Study: Non Invasive Ventilation duration in Obstructive Airways Diseases Study	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000037606.aspx	E2
943	WHO ICTRP	ACTRN12605000148673	A prospective observational study of cardiology patients to estimate the prevalence of coexistent obstructive airways disease using spirometry, to document cardiologists' current prescribing practices with regard to beta-blocker medications and to measure both short and long term adverse beta-blocker effects in terms of spirometry, respiratory symptoms, exacerbation rates and hospital admissions.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000148673.aspx	E5
944	WHO ICTRP	ACTRN12605000229673	A triple-blind, placebo controlled clinical trial which is designed to determine whether a weekly dose of 1 gram oral azithromycin for one year will reduce acute infective exacerbations in adult Aboriginal Australians adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000229673.aspx	E2
945	WHO ICTRP	ACTRN12605000249651	Effects of acute oxygen therapy on cognitive and driving performance in hypoxaemic COPD.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000249651.aspx	E5
946	WHO ICTRP	ACTRN12605000304639	Can a novel measure of acute bronchodilator responsiveness predict improvement in exercise capacity after four weeks treatment with tiotropium bromide in subjects with chronic obstructive pulmonary disease?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000304639.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
947	WHO ICTRP	ACTRN12605000372684	A randomised phase 3 study to evaluate the effects of early inpatient-outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbations of COPD on acute healthcare utilisation, functional capacity and health-related quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000372684.aspx	E5
948	WHO ICTRP	ACTRN12605000457640	A randomised, double-blinded, controlled trial to evaluate the effects of portable, exertional oxygen upon dyspnoea, quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000457640.aspx	E5
949	WHO ICTRP	ACTRN12605000623695	Does home based humidification treatment reduce exacerbation frequency for people with COPD and bronchiectasis?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000623695.aspx	E2
950	WHO ICTRP	ACTRN12605000678695	Does a maintenance exercise program following an eight week pulmonary rehabilitation program maintain functional exercise capacity and quality of life in patients with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000678695.aspx	E2
951	WHO ICTRP	ACTRN12605000679684	The effect of arm endurance training, arm strength training, or a combination of strength and endurance training on supported and unsupported arm exercise capacity and arm muscle strength in patients with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000679684.aspx	E5
952	WHO ICTRP	ACTRN12605000683639	Use of exhaled nitric oxide levels in predicting response to oral steroids in patients with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000683639.aspx	E5
953	WHO ICTRP	ACTRN12605000703606	A randomised clinical trial examining the enhanced benefits in health outcomes with the addition of self-management education to exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000703606.aspx	E5
954	WHO ICTRP	ACTRN12605000759695	Humidification and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory failure: impact on patient's tolerance and pattern of use	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000759695.aspx	E2
955	WHO ICTRP	ACTRN12606000016538	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Observational and Surveillance Trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000016538.aspx	E5
956	WHO ICTRP	ACTRN12606000074594	A multi-centre, double blind, placebo controlled, prospective study to assess safety and efficacy of orally administered killed whole cell nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) HI-1-164 in preventing episodes of acute bronchitis in patients with moderate to severe airway disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000074594.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
957	WHO ICTRP	ACTRN12606000076572	A multi-centre, double blind, placebo controlled, prospective study to assess safety and efficacy of orally administered killed whole cell nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) HI-1-164 in preventing episodes of acute bronchitis in patients with mild to moderate airway disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000076572.aspx	E2
958	WHO ICTRP	ACTRN12606000082505	A randomised controlled trial of the effects of a patient self-management program compared with a pulmonary rehabilitation program on physiological, psychological and economic health outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in north - west Melbourne	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000082505.aspx	E5
959	WHO ICTRP	ACTRN12606000177550	Psychological and physiological correlates of panic disorder in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and efficacy of prevention of panic anxiety using cognitive behaviour therapy	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000177550.aspx	E2
960	WHO ICTRP	ACTRN12606000295549	The use of ambulatory monitoring devices to develop a software platform that can support the delivery of community based care for people with or at risk of developing cardiovascular or chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000295549.aspx	E5
961	WHO ICTRP	ACTRN12606000299505	Predictors of hospital admission in patients with COPD and cost-effectiveness of the Southern Adelaide Chronic Disease Community Program	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000299505.aspx	E5
962	WHO ICTRP	ACTRN12606000304538	A cluster randomised controlled trial of nurse and General Practitioner (GP) partnership for care of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to improve disease-related quality of life and overall health of patients with COPD and the quality of care provided to these patients with impacts on knowledge, immunisation compliance, smoking cessation and satisfaction with care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000304538.aspx	E2
963	WHO ICTRP	ACTRN12606000369527	The Effect of Spinal Manipulation in the Management of Emphysema & Chronic Bronchitis	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000369527.aspx	E5
964	WHO ICTRP	ACTRN12606000378527	The role of spirometry in managing chronic respiratory diseases in general practice to improve quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000378527.aspx	E2
965	WHO ICTRP	ACTRN12606000408583	The effect of a water-based exercise program compared to a land-based exercise program on exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients with co-morbid conditions.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000408583.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
966	WHO ICTRP	ACTRN12606000414516	Does ventilation heterogeneity predict airway hyperresponsiveness in asthmatic and COPD patients aged over 50 years?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000414516.aspx	E5
967	WHO ICTRP	ACTRN12606000496516	The effect of constant load cycle exercise, prescribed from a six-minute walk test, on oxygen consumption in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000496516.aspx	E5
968	WHO ICTRP	ACTRN12606000509561	Treatment of acute bronchitis in general practice: A double blind RCT to determine the effectiveness of 500 mg amoxicillin versus placebo in reducing the duration of cough and severity of symptoms	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000509561.aspx	E5
969	WHO ICTRP	ACTRN12607000149460	Salbutamol delivered via Metered Dose Inhaler and Spacer versus Nebuliser to induce bronchodilatation during spirometry	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000149460.aspx	E5
970	WHO ICTRP	ACTRN12607000249459	Inhaled corticosteroids (ICS) in subjects with mild to moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Does Bronchodilator reversibility and an asthmatic airway phenotype predict for ICS response?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000249459.aspx	E2
971	WHO ICTRP	ACTRN12607000271404	A single centre, double blind, placebo controlled, prospective study to assess the immunogenicity and safety of orally administered killed whole cell non-typeable Haemophilus influenzae (NTHi) HI-1-164 in smokers at risk of recurrent bronchitis (Study HI-H003)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000271404.aspx	E5
972	WHO ICTRP	ACTRN12607000282482	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Mask, Double-Dummy Study Comparing the Efficacy and Safety of Peramivir Administered Intravenously Once Daily versus Oseltamivir Administered Orally Twice Daily in Adults with Acute Serious or Potentially Life-Threatening Influenza. To evaluate the effects on time to clinical stability associated with treatment with peramivir administered intravenously compared to oral oseltamivir in adults hospitalized with acute serious or potentially life-threatening influenza	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000282482.aspx	E5
973	WHO ICTRP	ACTRN12607000288426	The utility of a clinical algorithm for diagnosing Obstructive Sleep Apnoea (OSA) in symptomatic patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000288426.aspx	E5
974	WHO ICTRP	ACTRN12607000388415	The effect of including spinal manipulation in the management of chronic obstructive pulmonary disease within a standardised pulmonary rehabilitation program	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000388415.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
975	WHO ICTRP	ACTRN12607000482460	The effect of tiotropium bromide on ventilation perfusion heterogeneity in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000482460.aspx	E5
976	WHO ICTRP	ACTRN12607000583448	Pumonary Rehabilitation or Chronic Disease Self Managment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease to improve Disease Specific Health-Related Quality-of-Life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000583448.aspx	E5
977	WHO ICTRP	ACTRN12607000602426	A First-in-Man Safety & Feasibility Study of Bronchoscopic Thermal Vapour Ablation (BTVA) for Lung Volume Reduction in Patients with Heterogeneous Upper Lobe Emphysema (Phase 1)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000602426.aspx	E5
978	WHO ICTRP	ACTRN12607000618459	Correlation between Mild Hypoxemia and Limb Skeletal Muscle Function	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000618459.aspx	E5
979	WHO ICTRP	ACTRN12608000079347	Combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: effects on exercise capacity and health related quality of life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000079347.aspx	E5
980	WHO ICTRP	ACTRN12608000112369	The effect of telephone delivered health-mentoring by community and practice nurses on quality of life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease compared to usual care in the community.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000112369.aspx	E2
981	WHO ICTRP	ACTRN12608000120370	Understanding respiratory medication persistence in Australian patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000120370.aspx	E5
982	WHO ICTRP	ACTRN12608000126314	Evaluation of the physiological and psychological benefits of cycling and flat-ground walking training in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A randomised, single blind trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000126314.aspx	E5
983	WHO ICTRP	ACTRN12608000167369	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study investigating the efficacy and tolerability of adjuvant nebulised magnesium therapy in conjunction with standard emergency department treatment of acute severe exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000167369.aspx	E5
984	WHO ICTRP	ACTRN12608000348358	The effect of continuous positive airway pressure treatment compared with usual therapy on markers of systemic inflammation, pulmonary function and respiratory-related quality of life in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea (OSA), a parallel group randomized trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000348358.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
985	WHO ICTRP	ACTRN12608000364370	Randomized, controlled Phase 1/2 study to evaluate the safety and effectiveness of an enhanced potency adjuvanted seasonal influenza vaccine in patients with chronic disease and the elderly	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000364370.aspx	E2
986	WHO ICTRP	ACTRN12608000383369	Does short-form Sun-style Tai Chi improve exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?: a single blind, randomised controlled trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000383369.aspx	E5
987	WHO ICTRP	ACTRN12608000408381	Evaluation of the Safety and Feasibility of the Portaero System Used in Transthoracic Pneumonostomy Procedure to Treat Patients With Homogeneous Emphysema	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000408381.aspx	E2
988	WHO ICTRP	ACTRN12608000480381	Assessment of free-living physical activity on total energy expenditure using a multi-sensor armband in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with and without co-morbid physical conditions	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000480381.aspx	E5
989	WHO ICTRP	ACTRN12608000487314	Can Heliox improve the sensation of breathlessness and increase exercise duration in chronic obstructive pulmonary disease; A prospective randomized trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000487314.aspx	E5
990	WHO ICTRP	ACTRN12608000502336	Effects of inhaled magnesium on pulmonary function and walking distance of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000502336.aspx	E5
991	WHO ICTRP	ACTRN12608000505303	Australia Phase 2 Safety and Efficacy Study of Bronchoscopic Thermal Vapour Ablation (BTVA) for Lung Volume Reduction in Patients with Heterogeneous Emphysema with Upper Lobe Predominance (Bilateral)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000505303.aspx	E5
992	WHO ICTRP	ACTRN12608000518369	The effect of spinal manipulation on lung function in asymptomatic people with a history of respiratory disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000518369.aspx	E5
993	WHO ICTRP	ACTRN12608000549325	The effect of high flow oxygen on carbon dioxide levels and ventilation in patients with chronic stable asthma.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000549325.aspx	E5
994	WHO ICTRP	ACTRN12608000605392	A phase 1 trial of exercise for patients admitted to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)- the safety and feasibility of exercise programme.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000605392.aspx	E2
995	WHO ICTRP	ACTRN12609000017224	A qualitative exploration of the needs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000017224.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
996	WHO ICTRP	ACTRN12609000028202	Assessment of the hyperglycaemic effect of high-dose prednisolone used for exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000028202.aspx	E5
997	WHO ICTRP	ACTRN12609000191291	A Randomized, Double-blind, Placebo and Active-controlled, Cross-over, Multi-centre, Study with Five Single Dose Treatment Periods Evaluating Single Administration of Three Doses of Inhaled PT005 in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compared to Open-Label Marketed Formoterol (FORADIL AEROLIZER 'Registered Trade Mark') as an Active Control evaluating the changed in Forced Expiratory Volume.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000191291.aspx	E5
998	WHO ICTRP	ACTRN12609000236291	Randomised trial comparing controlled oxygen therapy with high-flow oxygen therapy in the treatment of patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) in the pre-hospital setting	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000236291.aspx	E2
999	WHO ICTRP	ACTRN12609000259246	A double-blind randomised controlled study of the anti-inflammatory effects of azithromycin 250mg daily for 12 weeks in adults with symptomatic neutrophilic airway disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000259246.aspx	E5
1000	WHO ICTRP	ACTRN12609000332224	In people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), does the use of a wheeled walker in the home and community change daily physical activity?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000332224.aspx	E5
1001	WHO ICTRP	ACTRN12609000428268	Telehealth Research Across The Community (TRAC): An evaluation of telehealth home monitoring of home care clients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure compared to usual care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000428268.aspx	E2
1002	WHO ICTRP	ACTRN12609000439246	The validity of field walking tests in prescribing lower limb exercise intensity in clinical rehabilitation for people with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000439246.aspx	E5
1003	WHO ICTRP	ACTRN12609000467235	Evaluation of autonomic control of heart rate in older male patients with chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure at rest and during sinusual respiratory arrhythmia maneuver	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000467235.aspx	E5
1004	WHO ICTRP	ACTRN12609000472279	Evaluation of a walking training program versus usual care on quality of life and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000472279.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1005	WHO ICTRP	ACTRN12609000631202	In people aged 45 and over with one or more chronic conditions, does the Flinders care planning program in addition to usual care, in comparison with usual care alone, improve patient competencies in chronic condition self-management	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000631202.aspx	E2
1006	WHO ICTRP	ACTRN12609000661279	A Study to Further Understand the Effects of SCH 527123 on Tissue Neutrophils in Healthy Adult Volunteers	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000661279.aspx	E5
1007	WHO ICTRP	ACTRN12609000726257	An efficacy trial testing whether older Australians (aged 60 years or more) with complex chronic disease (2 or more conditions) who receive the Flinders Model of Self-Management support program experience improved health status and reduced burden on carers (i.e. spouses) compared to those who receive a health education program.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000726257.aspx	E2
1008	WHO ICTRP	ACTRN12609000737235	The effect of a twice weekly inpatient exercise group and standard physiotherapy care of respiratory patients on uptake of Pulmonary Rehabilitation, physical activity levels and Quality of Life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000737235.aspx	E2
1009	WHO ICTRP	ACTRN12609000822280	The Effect of Unilateral Bronchoscopic Thermal Vapour Ablation (BTVA) on Pulmonary Function and Quality of Life in Patients with Heterogeneous Emphysema and Upper Lobe Predominance	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000822280.aspx	E5
1010	WHO ICTRP	ACTRN12609000850279	In adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), is corticosteroid combined with long-acting beta-agonist effective in forced expiratory volume in one second (FEV1) values, as compared to corticosteroid?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000850279.aspx	E5
1011	WHO ICTRP	ACTRN12610000080022	A randomised placebo crossover trial to compare the effects of nebulised salbutamol and ipratropium driven by air and oxygen on transcutaneous carbon dioxide (CO2) levels in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000080022.aspx	E5
1012	WHO ICTRP	ACTRN12610000084088	Uncontrolled cross-sectional study, correlation between BODE index and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000084088.aspx	E5
1013	WHO ICTRP	ACTRN12610000190000	A Non-randomized Study to Evaluate the Safety and Performance of the Portaero Pneumostoma System in Patients with Severe Emphysema and Hyperinflation of the Lung	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000190000.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1014	WHO ICTRP	ACTRN12610000269033	Three populations of people suffering from long term conditions working with telecare devices in their home to improve their self-management ability, target clinical intervention and reduce unplanned hospital admissions when compared to three groups who receive usual care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000269033.aspx	E2
1015	WHO ICTRP	ACTRN12610000378022	The effect of oral metformin on spirometry, exercise capacity and quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and either diet-controlled type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000378022.aspx	E2
1016	WHO ICTRP	ACTRN12610000559011	Left-ventricular function and autonomic cardiac responses after short-term inpatient cardiac rehabilitation following coronary artery bypass graft (CABG) surgery: A prospective clinical trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000559011.aspx	E1
1017	WHO ICTRP	ACTRN12610000592044	A cluster randomised trial to examine the impact of early intervention by practice nurse-general practitioner (GP) teams on quality of life, health status and lung function of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000592044.aspx	E5
1018	WHO ICTRP	ACTRN12610000596000	Looking at sleep disturbances in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients by performing a polysomnogram	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000596000.aspx	E5
1019	WHO ICTRP	ACTRN12610000666022	In a random community sample of people 18-75 years with wheeze and dyspnea, does the response to salbutamol 400 mcg once, iprotropium 80 mcg once or budesonide 800 mcg daily for 12 weeks differ between airways disease phenotypes in lung function, disease control and quality of life?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000666022.aspx	E5
1020	WHO ICTRP	ACTRN12610000745044	For patients admitted for a suspected exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), does use of spirometry compared with no spirometry influence diagnosis and management, and is it predictive of outcomes?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000745044.aspx	E5
1021	WHO ICTRP	ACTRN12610000768099	The effect of a standardised ginseng extract on the quality of life and respiratory symptoms of patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo controlled trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000768099.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1022	WHO ICTRP	ACTRN12610000781044	A mixed methods study for people with chronic obstructive pulmonary disease on the effect of supervised exercise with the Chronic Disease Self-Management Program compared to the Chronic Disease Self-Management Program without supervised exercise on physical capacity.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000781044.aspx	E5
1023	WHO ICTRP	ACTRN12610000812099	Getting better at chronic care in North Queensland: A cluster randomized trial of patient-centred care delivered by Indigenous health professionals to Indigenous clients.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000812099.aspx	E2
1024	WHO ICTRP	ACTRN12610000916044	A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Single-Season Study to Assess the Efficacy and Safety of HI-164OV, an Enteric-coated Oral Vaccine Tablet Containing 45 mg HI-164 Active Substance (Inactivated, Whole Cells of Non-typeable Haemophilus influenzae, isolate 164) for Reducing the Rate and Severity of Acute Exacerbations in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000916044.aspx	E2
1025	WHO ICTRP	ACTRN12611000112965	Pilot study in chronic obstructive pulmonary disease of the effectiveness of remote telemonitoring on quality of life and health care utilisation.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000112965.aspx	E2
1026	WHO ICTRP	ACTRN12611000165987	The use of microarray analysis to examine the effects of an anti-inflammatory intervention containing statins, lycopene and fish oil in COPD.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000165987.aspx	E5
1027	WHO ICTRP	ACTRN12611000292976	In people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) does pulmonary rehabilitation combined with a cognitive behavioural therapy program for the sensation of breathlessness (BREVE) compared to pulmonary rehabilitation alone improve anxiety and functional exercise capacity at one, six and twelve months	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000292976.aspx	E2
1028	WHO ICTRP	ACTRN12611000304932	Detection of upper and lower airway obstruction in patients with normal lungs and chronic obstructive airways disease and asthma while being mechanically ventilated	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000304932.aspx	E5
1029	WHO ICTRP	ACTRN12611000369921	Physical Activity Levels During and After an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000369921.aspx	E5
1030	WHO ICTRP	ACTRN12611000459921	The effect of pulmonary rehabilitation program on self-efficacy and severity of symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000459921.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1031	WHO ICTRP	ACTRN12611000482965	Effects of TD-4208 on FEV1 in Subjects with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000482965.aspx	E5
1032	WHO ICTRP	ACTRN12611000624987	An Observational Study on The Use of an Electronic Nose to Distinguish Between Bacterial and Non-Bacterial Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000624987.aspx	E5
1033	WHO ICTRP	ACTRN12611001034921	A randomised controlled clinical trial in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the effect of telephone health-mentoring, home-based walking and rehabilitation compared with rehabilitation only on health-related quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001034921.aspx	E5
1034	WHO ICTRP	ACTRN12611001040954	Effects of heated humidification during non-invasive ventilation on patient comfort with acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001040954.aspx	E5
1035	WHO ICTRP	ACTRN12611001088932	Amongst subjects with stable mild-moderate COPD, is dietary nitrate supplementation with beetroot juice safe and effective compared with placebo for improving submaximal exercise performance?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001088932.aspx	E5
1036	WHO ICTRP	ACTRN12611001182987	The role of peripheral opioid receptors in modulating breathlessness. An in vivo placebo controlled, triple arm, cross over , double blind study of naloxone and methylnaltrexone on breathlessness during exercise in people with Chronic Obstructive Airway Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001182987.aspx	E5
1037	WHO ICTRP	ACTRN12611001278921	Integrated Problem Based Management of Obstructive Airways Disease in Older people with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001278921.aspx	E5
1038	WHO ICTRP	ACTRN12612000056897	Weight loss with a diet and exercise intervention for obese people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on high sensitivity C-reactive protein.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000056897.aspx	E5
1039	WHO ICTRP	ACTRN12612000158864	A double-blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the feasibility of omega 3 fatty acid supplementation for reducing inflammation and improving functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000158864.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1040	WHO ICTRP	ACTRN12612000254897	Telephone Cognitive Behavioural Therapy for the treatment of depression and anxiety associated with chronic obstructive pulmonary disease: a pragmatic randomized controlled trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000254897.aspx	E5
1041	WHO ICTRP	ACTRN12612000269831	A 12-months parallel group randomised trial of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) comparing provision of a COPD action plan with dispensed antibiotics and oral steroids, against an action plan without dispensed medications, on action plan adherence and quality of life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000269831.aspx	E2
1042	WHO ICTRP	ACTRN12612000395831	The effect of supplemental oxygen or medical air during exercise training on exercise capacity and quality of life in people with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000395831.aspx	E5
1043	WHO ICTRP	ACTRN12612000410853	Response of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Airvo, as Measured by Carbon Dioxide Levels	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000410853.aspx	E5
1044	WHO ICTRP	ACTRN12612000441819	Response of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Variable Concentrations of Oxygen, as Measured by Carbon Dioxide	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000441819.aspx	E5
1045	WHO ICTRP	ACTRN12612000508875	Efficacy of whole-body vibration on exercise tolerance and functional performance of the lower limbs for people with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000508875.aspx	E5
1046	WHO ICTRP	ACTRN12612000514808	The effects of self-treatment on duration of exacerbations, health status and costs of health care in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and common co-morbidities.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000514808.aspx	E2
1047	WHO ICTRP	ACTRN12612000548831	In patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have abnormal cardiac biomarkers, compared to those who do not have abnormal cardiac biomarkers and those who do not receive ventilatory support, do the abnormalities of cardiac biomarkers normalise when the patients are in stable COPD, do they reflect underlying abnormal cardiac function and do they have higher morbidity and mortality rate?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000548831.aspx	E5
1048	WHO ICTRP	ACTRN12612000678897	Elderly respiratory patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma undergoing standardised assessment and management of frailty with comprehensive geriatric assessment, compared to those with no frailty management in terms of health outcomes at 12 months.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000678897.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1049	WHO ICTRP	ACTRN12612000693820	Effect of application of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on acupuncture points (Acu-TENS) compared to Sham-TENS on breathlessness and exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000693820.aspx	E5
1050	WHO ICTRP	ACTRN12612000745842	Evaluation of exercise training versus usual care on exercise capacity, muscle strength and functional performance in patients hospitalised with an acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000745842.aspx	E2
1051	WHO ICTRP	ACTRN12612000766819	Novel drug composition for the treatment of Human Asthma	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000766819.aspx	E5
1052	WHO ICTRP	ACTRN12612001056886	To investigate whether an intensive practice nurse led chronic heart and lung disease primary care in Wheatbelt general practices will reduce avoidable hospitalisations as compared to routine general practice care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001056886.aspx	E5
1053	WHO ICTRP	ACTRN12612001111864	A randomized controlled trial over 6 months to determine the effects of fluticasone propionate on lung function symptom scores, airway inflammation and airway structural remodelling in adult subjects with smoking related COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001111864.aspx	E2
1054	WHO ICTRP	ACTRN12612001239853	A placebo controlled clinical trial on the efficacy of inhaled verapamil 10 mg stat administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary arterial pressure(PAP)>45 mmHg.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001239853.aspx	E5
1055	WHO ICTRP	ACTRN12612001263886	The effect of telerehabilitation on exercise capacity, physical activity and quality of life in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A randomised controlled trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001263886.aspx	E5
1056	WHO ICTRP	ACTRN12612001264875	A randomised controlled trial to evaluate the impact of a nurse delivered in-patient pulmonary programme for people in the post-acute phase of stroke recovery.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001264875.aspx	E5
1057	WHO ICTRP	ACTRN12613000011785	Three Acute non-invasive ventilation services based in metropolitan Melbourne in the hospital ward (The Alfred Hospital), high dependency unit (Royal Melbourne Hospital) and intensive care unit (Boxhill Hospital) deliver equivalent patient outcomes and are equally cost effective.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000011785.aspx	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1058	WHO ICTRP	ACTRN12613000028707	The use of heated humidified high flow oxygen (AIRVO) as an adjunct to conventional oxygen delivery systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000028707.aspx	E5
1059	WHO ICTRP	ACTRN12613000046707	Inflammometry in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on health related quality of life and COPD exacerbations.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000046707.aspx	E2
1060	WHO ICTRP	ACTRN12613000081718	Effect of a home heating voucher on the cardiac functioning of older people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000081718.aspx	E2
1061	WHO ICTRP	ACTRN12613000187741	Utilising Telehealth Remote Monitoring for individuals with multiple chronic illnesses to reduce hospital admissions and improve self-management behaviours.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000187741.aspx	E2
1062	WHO ICTRP	ACTRN12613000382774	The effect of a standardised ginseng extract in patients with moderate to very severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a randomised, double-blind, placebo controlled trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000382774.aspx	E2
1063	WHO ICTRP	ACTRN12613000389707	Prescribed exercise to enhance aerobic capacity and strength in clinical populations	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000389707.aspx	E2
1064	WHO ICTRP	ACTRN12613000447752	Randomised Cross-Over Study to Investigate the Effects of Titrated Oxygen via Nasal Prongs and Airvo on Arterial Carbon Dioxide and Ventilation in Patients with an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000447752.aspx	E5
1065	WHO ICTRP	ACTRN12613000458730	Paroxetine for Anxiety in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000458730.aspx	E5
1066	WHO ICTRP	ACTRN12613000596707	Reducing the burden of lung disease: Using self-affirmation to reduce defensiveness towards health risk information among smokers with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000596707.aspx	E5
1067	WHO ICTRP	ACTRN12613000621718	In patients with an acute exacerbation of COPD, do positive expiratory pressure (PEP) devices, compared to standard physiotherapy exercises, reduce patient reported symptoms of breathlessness, cough and sputum.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000621718.aspx	E2
1068	WHO ICTRP	ACTRN12613000635763	The effect of a home telehealth intervention on healthcare outcomes and socio-economic variables in older people with chronic disease compared to a case matched control group	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000635763.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1069	WHO ICTRP	ACTRN12613000800729	Management of Asthma with Supportive Telehealth of Respiratory function in Pregnancy (MASTERY [copyright]): the effectiveness of a telehealth support intervention compared to usual care on maternal and neonatal outcomes in pregnant women with asthma aged 18 years and above	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000800729.aspx	E1
1070	WHO ICTRP	ACTRN12613000804785	The effect of non-invasive ventilation during exercise compared to unassisted breathing on dynamic hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000804785.aspx	E5
1071	WHO ICTRP	ACTRN12613000837729	Intravenous magnesium sulphate will improve bronchodilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared to placebo.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000837729.aspx	E5
1072	WHO ICTRP	ACTRN12613001141730	In patients undergoing resection of lung cancer, how well does quantitative computed tomography, compared to tests of pulmonary function and exercise capacity, predict postoperative outcomes?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001141730.aspx	E5
1073	WHO ICTRP	ChiCTR-CCC-12002950	COPD genomics and phenotypic characteristics research in Chinese Han race population	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4115	E1
1074	WHO ICTRP	ChiCTR-CCH-12002918	Study on the Association between Silent aspiration and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3993	E1
1075	WHO ICTRP	ChiCTR-CCS-13003116	lung injury mechanism and target molecular drug research of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4388	E1
1076	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-10001029	Role of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide level in identifying acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease associated with left-heart failure in elderly patients	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=376	E1
1077	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-13003549	Study on early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5523	E1
1078	WHO ICTRP	ChiCTR-ECC-12002875	Hainan COPD migratory birds patients of circulating miRNAs screening and functional studies	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4036	E1
1079	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-10000781	Role of versican1 in tissue repair by lung fibroblasts in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=621	E1
1080	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-12002143	The expression and significance of human beta-defensin 2 in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2767	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1081	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-13003567	YKL-40 in patients with COPD, and its correlations with exacerbation, lung function and COPD assessment test	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5560	E1
1082	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-11001292	Effect of summer-acupoint-application-therapy (SAAT) on reducing exacerbation frequency of Chronic Lung Diseases in winter	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=114	E1
1083	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-12002398	The Study on Prevalence and Comprehensive Intervention of COPD in China	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3234	E1
1084	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003173	Airway and systemic inflammation in the overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive lung disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4704	E1
1085	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003360	The study of the microparticles in blood and bronchial alveolar lavage fluid of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5176	E1
1086	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-10001621	The study on the differences in the respiratory physiology and pathogenesis of smoker COPD and non-smoker COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1695	E1
1087	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-12001888	Regulation of ghrelin on appetite in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2411	E1
1088	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-12002518	A study of presenting status of COPD patient with anxiety and depression	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3477	E1
1089	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-12002744	Understanding and improving asthma and COPD adherence in asthma and COPD patients on maintenance treatment in Chongqing areas	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3912	E1
1090	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13003447	mMRC/CAT/CCQ Questionnaire: Patient acceptance survey in the realistic application	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5270	E1
1091	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13003610	The value of biomarkers and low-dose CT in detecting early COPD: a multicenter prospective study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5630	E1
1092	WHO ICTRP	ChiCTR-ONC-12002052	Evaluating the effects of Salmeterol/Fluticasone in stable COPD patients by inflammatory factors in exhaled breath condensate	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2706	E1
1093	WHO ICTRP	ChiCTR-ONRC-10000909	Serial Echocardiographic Assessment of Early Right Ventricular Dysfunction by Tissue Doppler Echocardiography & its Impact on Left Ventricular Function	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=495	E1
1094	WHO ICTRP	ChiCTR-ORC-12002173	Positive expiratory pressure (PEP) device during six minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2837	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1095	WHO ICTRP	ChiCTR-ORC-13003451	Effect of add-on therapy of theophylline in early stable COPD patients treated with tiotropium bromide inhalation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5356	E1
1096	WHO ICTRP	ChiCTR-PRC-09000532	The Study on Prevalence and Comprehensive Intervention of COPD in China	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=868	E1
1097	WHO ICTRP	ChiCTR-RCC-08000319	Construction of prediction model in respiratory disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1078	E1
1098	WHO ICTRP	ChiCTR-RCC-13003660	Metabonomics Common Characteristics of COPD About Traditional Chinese Medicine Kidney Depletion-Phlegm-Stasis Syndrome and Uygur Medicine Abnormal Savda Syndrome	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5708	E1
1099	WHO ICTRP	ChiCTR-TNC-11001270	Salmeterol / fluticasone propionate for inflammation in COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=136	E1
1100	WHO ICTRP	ChiCTR-TNRC-08003057	A study of the physiological mechanisms in response to exercise endurance training in patients with stable COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1887	E1
1101	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-07000177	Randomized controlled study on combination therapy of tiotropium bromide and sustained-release theophylline for moderate stable COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1211	E1
1102	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-08000131	PEACE Study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1257	E1
1103	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-08000215	Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)--budesonide/formoterol clinical study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1174	E1
1104	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-08000273	Clinical study of inhaling Bronchodilator with heliox driven for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1121	E1
1105	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000301	Prospective Study of Control of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1095	E1
1106	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000367	A randomized control trial of six months low-dose erythromycin treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1031	E1
1107	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000442	The effects of salmeterol/fluticasone on circulating biomarker in stable chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=957	E1
1108	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000460	Placebo-controlled study on efficacy and safety of N-acetylcysteine high dose in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=939	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1109	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000530	Clinical study of Chinese herbs for reinforcing SHEN and supplementing QI in the cure of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=870	E1
1110	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000533	Clinical study of treating the intestine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the mechanism of the lung-intestine connection	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=867	E1
1111	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09003117	Clinical study of treating the intestine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the mechanism of the lung-intestine connection	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1648	E1
1112	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10000943	Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)--clinical study of Tiotropium combined Theophylline	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=462	E1
1113	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10000969	Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)--clinical study of Symbicort® Turbuhaler® combined Theophylline	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=436	E1
1114	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10001009	Multidisciplinary Intervention for Improving the Health Related Quality of life in Patients with COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=396	E1
1115	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10001088	The efficacy and safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate 50/500ug BD vs Ipratropium/Albuterol 36/206ug QID in Chinese patients with moderate-to-severe COPD: A 12-week, multicentre, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=317	E1
1116	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001171	Jizhi syrup for acute cough due to acute bronchitis(wind-heat syndrome): A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre randomized clinical trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=234	E1
1117	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001304	A 6-month, double-blind, randomised, multicenter, multinational trial to investigate the effect of 500µg roflumilast tablets once daily versus placebo on pulmonary function in patients with COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=102	E1
1118	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001406	Comprehensive Traditional Chinese Medicine Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1583	E1
1119	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001409	Research on traditional Chinese therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1469	E1
1120	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001460	Therapeutic effect evaluation of sequential treatment with syndrome differentiation for AECOPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1574	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1121	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12001928	Clinical Research on the Effect of Yiqigubiao Pills on Stable Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (stable COPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2380	E1
1122	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12001958	Efficacy of community-based health management program for COPD: a cluster, randomized, controlled trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2548	E1
1123	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002058	Multicenter randomized controlled clinical study of inhale budesonide suspension and inject methylprednisolone sodium succinate in AECOPD patients	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2717	E1
1124	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002133	Safety and effectiveness of the high-frequency chest wall oscillation (HFCWO) versus intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2834	E1
1125	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002178	Safety and efficacy of the treatment of T-Temporary positive expiratory pressure versus Intermittent Positive Pressure Ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GOLD levels 3 and 4)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2911	E1
1126	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002559	The Effects of a Transitional Care Programme on Patients with Chronic Diseases at High Risk for Readmission: A Randomized Controlled Trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3558	E1
1127	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002672	Open mouthpiece pressure assisted controlled	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3727	E1
1128	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002723	Analysis of roxithromycin in the treatment of AECOPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3810	E1
1129	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002889	Effect and safety of Shenmai injection in the treatment of Chronic obstructive pulmonary disease complicated with chronic pulmonary heart disease (both Qi and Yin deficiency): a multicenter, randomized, blinding, controlled trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4012	E1
1130	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003068	Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, exercise capacity and health status in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4316	E1
1131	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003184	Research for AECOPD individualized treatment in China Jiangnan	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4624	E1
1132	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003220	Prognostic influence of antidepressant treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease patients with depression	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4819	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1133	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003239	Xin 'an medical prevention and treatment of lung distension (chronic obstructive pulmonary disease) clinical research - school capsule treatment of lung distension (chronic obstructive pulmonary disease plateau), lung and kidney deficiency, phlegm and blood stasis resistance pulmonary syndrome patients multicenter, randomized, double-blind, placebo parallel controlled clinical study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4856	E1
1134	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003240	The auxiliary Effect of Lianhuaqingwen (LHQW) on The Airway Inflammation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4634	E1
1135	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003257	A prospective, multicenter, randomized study to evaluate the efficacy of mobile phone based Internet of Things in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4962	E1
1136	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003330	The effect of ultrasonic nebulization with warming and oxygen on patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5131	E1
1137	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003400	The effects of the respiratory movement training in a feedback regulation involving low-frequency electrical stimulation on respiratory function in patients with pulmonary diseases	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4577	E1
1138	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003442	COPD screening and the effect of an Structured Educational Program on Outcomes of COPD in Primary Care: A 1-year, multicentre, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4608	E1
1139	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003531	the syndromes stable phase investigation and clinical research of Chinese medicine treatment in Chronic obstructive pulmonary disease patients	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5250	E1
1140	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003648	Variable Dose VS Conventional Fixed Dose Corticosteroids Therapy in Hospitalized Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5112	E1
1141	WHO ICTRP	ChiCTR-TTRCC-12002761	Extrinsic PEP and six minute walk test in patients with COPD: a randomized cross-over trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3728	E1
1142	WHO ICTRP	NCT00000564	Nocturnal Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000564	A3
1143	WHO ICTRP	NCT00000565	Clinical Study of Intermittent Positive Pressure Breathing (IPPB)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000565	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1144	WHO ICTRP	NCT00000568	Lung Health Study (LHS) I and III	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000568	A3
1145	WHO ICTRP	NCT00000569	Lung Health Study II	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000569	A3
1146	WHO ICTRP	NCT00000571	Trial of Inspiratory Muscle Rest and Exercise in Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000571	A3
1147	WHO ICTRP	NCT00000573	Emphysema: Physiologic Effects of Nutritional Support	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000573	A3
1148	WHO ICTRP	NCT00000606	National Emphysema Treatment Trial (NETT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000606	A3
1149	WHO ICTRP	NCT00000621	Feasibility of Retinoic Acid Treatment in Emphysema (FORTE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000621	A3
1150	WHO ICTRP	NCT00001462	Characterization of the Pathobiology of Early Lung Destruction in Alpha 1-Antitrypsin Deficient Individuals	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001462	E5
1151	WHO ICTRP	NCT00005123	Honolulu Heart Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005123	E5
1152	WHO ICTRP	NCT00005279	Tucson Epidemiology Study of Chronic Obstructive Lung Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005279	E5
1153	WHO ICTRP	NCT00005280	Specialized Center of Research in Occupational and Immunologic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005280	E5
1154	WHO ICTRP	NCT00005281	Early Risk Predictors For Chronic Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005281	E5
1155	WHO ICTRP	NCT00005282	Prospective Evaluation of Airways Reactivity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005282	E5
1156	WHO ICTRP	NCT00005284	Epidemiology of Airway Responsiveness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005284	E5
1157	WHO ICTRP	NCT00005285	Effect of Maternal Smoking On Neonatal Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005285	E5
1158	WHO ICTRP	NCT00005288	Epidemiology and Pulmonary Response To Organic Dust Exposure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005288	E5
1159	WHO ICTRP	NCT00005292	Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005292	E5
1160	WHO ICTRP	NCT00005298	Inflammation, Autonomic Dysfunction and Airway Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005298	E5
1161	WHO ICTRP	NCT00005370	Longitudinal Study of Cortisol and Pulmonary Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005370	E5
1162	WHO ICTRP	NCT00005382	Sources of Variability in Peak Expiratory Flow	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005382	E5
1163	WHO ICTRP	NCT00005425	Statistical Analysis of Vlagtwedde-Vlaardingen Data Set	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005425	E5
1164	WHO ICTRP	NCT00005537	Genetics of Airway Responsiveness and Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005537	E5
1165	WHO ICTRP	NCT00005697	Intervention for Resistant Pregnant Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005697	E5
1166	WHO ICTRP	NCT00005717	Medication Adherence in COPD--A Self-Regulation Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005717	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1167	WHO ICTRP	NCT00005720	Lay-Led Smoking Cessation Approach for Southeast Asian Men	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005720	E5
1168	WHO ICTRP	NCT00006306	Effects of Chronic Ozone Exposure on Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006306	E5
1169	WHO ICTRP	NCT00006419	Diet and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006419	E5
1170	WHO ICTRP	NCT00006513	Assessing the Occupation Burden in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006513	E5
1171	WHO ICTRP	NCT00011310	Cardiopulmonary Effects of Particulate Exposure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00011310	E5
1172	WHO ICTRP	NCT00012792	Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00012792	A3
1173	WHO ICTRP	NCT00012805	Effectiveness and Cost Impact of a Telecommunications System in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00012805	A3
1174	WHO ICTRP	NCT00013156	Cost-Effectiveness of Lung Volume Reduction Surgery	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00013156	A3
1175	WHO ICTRP	NCT00018408	Genetic Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018408	E5
1176	WHO ICTRP	NCT00018525	Effects of Lung Volume Reduction Surgery in the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018525	E2
1177	WHO ICTRP	NCT00034112	Efficacy of Osteopathic Manipulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00034112	A3
1178	WHO ICTRP	NCT00035828	A Blinded Study Comparing the Safety and Efficacy of a Fully Human Anti-IL8 Monoclonal Antibody (ABX-IL8) to Placebo in Patients With Chronic Bronchitis and COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00035828	A3
1179	WHO ICTRP	NCT00037739	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Gene Localization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037739	E5
1180	WHO ICTRP	NCT00037973	Effects of Ventilation-Feedback Training on Exercise Performance in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037973	A3
1181	WHO ICTRP	NCT00042718	A Study of the Effectiveness and Safety of High Dose, Short-course Levofloxacin in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation (Worsening) of Chronic Bronchitis.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00042718	A3
1182	WHO ICTRP	NCT00051792	Efficacy of Yoga for Self-Management of Dyspnea in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00051792	A3
1183	WHO ICTRP	NCT00056264	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group, Dose Finding Study Evaluating the Safety and Efficacy of Infliximab Administration in Symptomatic Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00056264	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1184	WHO ICTRP	NCT00062582	A 24 Week, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel Group Study Comparing Roflumilast 500 Mcg Daily vs Placebo on Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00062582	A3
1185	WHO ICTRP	NCT00063453	Supplemental Selenium and Vitamin E and Pulmonary Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00063453	A3
1186	WHO ICTRP	NCT00064402	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Placebo- and Active-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00064402	A3
1187	WHO ICTRP	NCT00064415	A Multicenter, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Parallel Group Chronic Safety Study of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00064415	A3
1188	WHO ICTRP	NCT00069823	The Study of Acid Reflux in Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00069823	E1
1189	WHO ICTRP	NCT00076089	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A 52-week, Multicenter, Double-blind Study With 500 Mcg Roflumilast Once Daily Versus Placebo.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00076089	A3
1190	WHO ICTRP	NCT00085852	Phase 1 Study of the Aeris Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085852	E5
1191	WHO ICTRP	NCT00087906	Disability and Health Outcomes in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087906	E5
1192	WHO ICTRP	NCT00094224	Endothelial Dysfunction, Biomarkers and Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094224	E5
1193	WHO ICTRP	NCT00094562	AAFA™ Fish Oil Nutritional Supplementation to Maintain Body Weight in Patients With Disease-Related Weight Loss	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094562	A3
1194	WHO ICTRP	NCT00097773	Effectiveness and Safety of Intermittent Antimicrobial Therapy for the Treatment of New Onset Pseudomonas Aeruginosa Airway Infection in Young Patients With Cystic Fibrosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00097773	A3
1195	WHO ICTRP	NCT00098228	Dose-Ranging Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00098228	A3
1196	WHO ICTRP	NCT00102401	Comparing the Effects of an Internet-Based to an Established Dyspnea Self-Management Program on Dyspnea, Exercise Behavior, and Pulmonary Exacerbations in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00102401	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1197	WHO ICTRP	NCT00103922	A Randomized, 24-week, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARIFLO® (15mg BID) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00103922	A3
1198	WHO ICTRP	NCT00104637	A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study of Sildenafil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00104637	A3
1199	WHO ICTRP	NCT00105846	An Evaluation of Home-Based Telemedicine Services	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00105846	A3
1200	WHO ICTRP	NCT00105911	A Cognitive-Behavioral Intervention for Depression and Anxiety in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00105911	E2
1201	WHO ICTRP	NCT00106080	Improving the Quality of End-of-Life Communication for Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106080	E2
1202	WHO ICTRP	NCT00106444	Fine Mapping of COPD Susceptibility Genes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106444	E5
1203	WHO ICTRP	NCT00106470	Genetic Epidemiology of COPD in Costa Rica	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106470	E5
1204	WHO ICTRP	NCT00106821	An 8 Week Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Study to Assess the Efficacy of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients of African Descent With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106821	A3
1205	WHO ICTRP	NCT00108823	A 24-week, Double Blind, Randomized Study to Investigate the Effect of 500 µg Roflumilast Tablets Once Daily Versus Placebo on Parameters Indicative of Hyperinflation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00108823	A3
1206	WHO ICTRP	NCT00114426	Effects of Nocturnal Noninvasive Mechanical Ventilation on the Health Status of Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00114426	A3
1207	WHO ICTRP	NCT00115492	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00115492	A3
1208	WHO ICTRP	NCT00116311	Effects of Allergen Inhalation on Adenosine Receptor Expression and Mast Cell Activation in Peripheral Blood and Sputum of Asthmatics and Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00116311	E5
1209	WHO ICTRP	NCT00116402	A Pilot Study of the Mechanism of Synergism Between Fluticasone (FP) and Salmeterol in Preventing Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00116402	E5
1210	WHO ICTRP	NCT00117182	A Phase II Study to Investigate Mannitol Challenge as a Tool to Predict Treatment Response to Inhaled Corticosteroids in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00117182	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1211	WHO ICTRP	NCT00120978	Advair - CRP Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00120978	A3
1212	WHO ICTRP	NCT00122135	A Culturally Sensitive Values-Guided Aid for End of Life Decision-Making	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122135	E5
1213	WHO ICTRP	NCT00122434	A Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Placebo- and Active Controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Study to Determine the Optimum Dose of BEA 2180 BR Delivered by the Respimat? Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122434	A3
1214	WHO ICTRP	NCT00122694	Modification of Chronic Inflammation by Inhaled Carbon Monoxide in Patients With Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122694	A3
1215	WHO ICTRP	NCT00123422	Innovation Methods to Augment Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00123422	E5
1216	WHO ICTRP	NCT00126776	VISN 23 Lung Disease Self Management/Case Management Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00126776	E2
1217	WHO ICTRP	NCT00128440	A Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Crossover Study to Compare the Efficacy and Safety of 200 µg and 400 µg of BEA 2180 BR to Tiotropium 5 µg and Placebo When Each is Delivered by the Respimat? Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00128440	A3
1218	WHO ICTRP	NCT00128765	Costs and Effects of Three Modes for Disease Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in General Practice. A Randomized Controlled Trial Comparing Regular Practice Nurse Review, Self-management Education and Usual Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00128765	E2
1219	WHO ICTRP	NCT00129350	An Assessment of Patient Outcomes Following a Rehabilitation Programme for Patients Who Have Received Lung or Heart-Lung Transplant - a Randomised Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129350	E2
1220	WHO ICTRP	NCT00129584	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129584	A3
1221	WHO ICTRP	NCT00129649	Service Development: Assessing Non-Attendance Rates in Outpatient Clinics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129649	E2
1222	WHO ICTRP	NCT00129662	Comprehension and Evaluation of a Pictorial Action Plan for Those With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129662	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1223	WHO ICTRP	NCT00129701	Proposal to Study Whether We Can Reduce Hospital Attendance by Those With Respiratory Conditions Without Compromising Care by the Use of Telephone Consultation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129701	E5
1224	WHO ICTRP	NCT00129779	A Randomised Control Trial Assessing the Effects of an Intermediate Care Package in Preventing Hospitalisation of Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129779	E2
1225	WHO ICTRP	NCT00129831	Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of Incremental Doses of QAB149 in Adults With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129831	A3
1226	WHO ICTRP	NCT00129883	Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals: Promoting Appropriate Use of Antibiotics in Hospital Departments of Internal and Pulmonary Medicine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129883	E2
1227	WHO ICTRP	NCT00131157	A Randomized-Controlled Evaluation of Spirometry Expert Support in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00131157	E1
1228	WHO ICTRP	NCT00132236	Smoking Cessation of Patients With COPD: A Multi-Center, Randomized, Placebo Controlled Nurse Conducted Smoking Cessation Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132236	A3
1229	WHO ICTRP	NCT00132730	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group, Dose-Ranging Study of MK0873 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132730	A3
1230	WHO ICTRP	NCT00132860	?Antibiotic Treatment of Patients With Chronic Obstructive Lung Disease: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intermittent, Prophylactic Antibiotic Treatment With Azithromycin	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132860	A3
1231	WHO ICTRP	NCT00132938	An Open-label, Randomized, Multicenter, Clinical Study to Compare the Effects of Telithromycin, Azithromycin and Cefuroxime Axetil on the Penicillin or Macrolide Resistance of Streptococcus Pneumoniae in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132938	A3
1232	WHO ICTRP	NCT00132951	A Randomized, Investigator Blinded, Multi-Center Clinical Study To Compare Patient Outcomes and Clinical Effectiveness of Telithromycin Versus Azithromycin in Outpatients With Lower Respiratory Tract Infections	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132951	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1233	WHO ICTRP	NCT00134979	Efficacy and Safety of Formoterol Certihaler, Tiotropium HandiHaler and Tiotropium HandiHaler in Combination With Formoterol Certihaler in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00134979	A3
1234	WHO ICTRP	NCT00135252	Method of Oxygen Delivery (Comparison Nasal Cannula vs Oxygen Hood) and the Effect on Transcutaneous PaCO2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135252	E1
1235	WHO ICTRP	NCT00135538	Does Chronic Ventilatory Support Improve the Outcomes of Rehabilitation in Hypercapnic COPD Patients?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135538	A3
1236	WHO ICTRP	NCT00136006	The Burden of Chronic Obstructive Lung Disease (BOLD) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136006	E5
1237	WHO ICTRP	NCT00137956	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) Cost-effectiveness Sub-Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00137956	A3
1238	WHO ICTRP	NCT00138671	Efficacy and Safety of Inhaled Human Insulin (Exubera) Compared With Subcutaneous Human Insulin in the Therapy of Adult Subjects With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A One-Year, Multicenter, Randomized, Outpatient, Open-Label, Parallel-Group Comparative Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00138671	A3
1239	WHO ICTRP	NCT00139516	Chinese Community Smoking Cessation Project	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139516	E2
1240	WHO ICTRP	NCT00139932	A Double-Blind Randomized, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Tiotropium Bromide Alone vs. the Co-Administration of Tiotropium Bromide and Formoterol Fumarate in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139932	A3
1241	WHO ICTRP	NCT00141440	The Effect of Cycling Off Criteria During Pressure Support Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141440	E5
1242	WHO ICTRP	NCT00144196	A 12-week, Double-blind, Randomised, Parallel-group, Multi-centre Study Evaluating the Efficacy of Tiotropium Versus Placebo in Patients With Mild COPD According to Swedish Guidelines.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144196	A3
1243	WHO ICTRP	NCT00144326	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 12 Week Trial to Evaluate the Effect, of Tiotropium Inhalation Capsules on the Magnitude of Exercise, Measured Using an Accelerometer, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144326	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1244	WHO ICTRP	NCT00144339	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial Assessing the Rate of Decline of Lung Function With Tiotropium 18 Mcg Inhalation Capsule Once Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144339	A3
1245	WHO ICTRP	NCT00144859	A 28-day, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Anti-inflammatory Effect and Steady-state Pharmacokinetics of SB-681323 7.5 mg Per Day in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144859	A3
1246	WHO ICTRP	NCT00144911	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144911	A3
1247	WHO ICTRP	NCT00145548	Pilot Study of the Spiration IBV™ System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00145548	A3
1248	WHO ICTRP	NCT00147017	Regulation of the Release of Inflammatory Mediators From Lung Macrophages.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147017	E5
1249	WHO ICTRP	NCT00147069	Investigation Into Inflammatory Mechanisms in Airway Cells in Smokers and Non-Smokers With Inflammatory Lung Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147069	E5
1250	WHO ICTRP	NCT00147082	Leukocyte Migration and Differentiation in COPD Patients Compared to Healthy Smokers and Healthy Non-Smoking Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147082	E5
1251	WHO ICTRP	NCT00147095	Regulation of Inflammatory Mediators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147095	E5
1252	WHO ICTRP	NCT00147667	Randomised Double Blind Placebo Controlled Trial of Effects of Long Term Low Dose Oral Erythromycin Therapy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147667	A3
1253	WHO ICTRP	NCT00151372	Treatment Effectiveness in Depressed Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151372	E2
1254	WHO ICTRP	NCT00152984	A 12-week Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Tiotropium 18 µg qd in Patients With COPD and a Pre-existing Diagnosis of Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00152984	A3
1255	WHO ICTRP	NCT00153075	A Randomised Open Label, Six Way, Cross-over Scintigraphic Evaluation of the Effect of Inspiratory Flow Rate on Lung and Oropharyngeal Deposition With the Respimat Inhaler vs. a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) Using Berodual in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00153075	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1256	WHO ICTRP	NCT00153634	Standard vs. Biofilm Susceptibility Testing in CF	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00153634	E5
1257	WHO ICTRP	NCT00156780	A Phase 1, Double Blind, Crossover, Placebo-Controlled, Dual-Injection, Safety and Pharmacokinetic Study of AI-700 in Patients With Diminished DLCO and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or Congestive Heart Failure (CHF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00156780	E5
1258	WHO ICTRP	NCT00157235	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial to Compare the Effect of Tiotropium Inhalation Capsules on Exercise Tolerance in Patients With COPD Participating in 8 Weeks of Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00157235	A3
1259	WHO ICTRP	NCT00157339	A Pivotal, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Injectable Insulin in Patients With Diabetes and COPD or Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00157339	A3
1260	WHO ICTRP	NCT00158847	Modification of Disease Outcome in COPD. Shortterm Versus Longterm Treatment With Inhaled Corticosteroids, Either or Not Combined With a Long-Acting Beta2-Agonist.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00158847	A3
1261	WHO ICTRP	NCT00159237	GR Defect in Peripheral Blood Mononuclear Cells in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159237	E5
1262	WHO ICTRP	NCT00159276	GR Defect in Sputum Cells in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159276	E5
1263	WHO ICTRP	NCT00159289	Effect of Endotoxin on Inflammatory Markers in Exhaled Breath, Sputum, Saliva and Nasal Lavage in Healthy Non-Smokers and Current Smokers Including Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159289	E5
1264	WHO ICTRP	NCT00159302	A Pilot Study to Evaluate and Develop Biomarkers of iNOS Activity in Patients With COPD or Asthma and Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159302	E5
1265	WHO ICTRP	NCT00159315	Adenosine 5'-Triphosphate (ATP) Challenge in Healthy Non-Smokers, Current Smokers and Patients With Mild Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159315	E5
1266	WHO ICTRP	NCT00159341	Cigarette Smoke Nasal and Whole Blood Challenge in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159341	E5
1267	WHO ICTRP	NCT00159354	Evaluation of Smoking-Induced Neutrophil Activation as a Potential Biomarker of Response to Therapeutic Interventions in COPD: Proof of Concept Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159354	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1268	WHO ICTRP	NCT00159367	The Use of Repetitive Magnetic Stimulation for Strength Training of the Quadriceps Muscle in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159367	E5
1269	WHO ICTRP	NCT00159549	Long Term Effect of an Education and Training Program for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159549	A3
1270	WHO ICTRP	NCT00162864	A Pilot Study of Montelukast Sodium (Singulair) in Older Adults With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00162864	A3
1271	WHO ICTRP	NCT00163098	A Multi-Centre, Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Proof Of Concept Trial To Assess The Effects Of A Subject-Optimized Dose Of UK-369,003 On Exercise Capacity In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00163098	A3
1272	WHO ICTRP	NCT00164138	Development of an Intervention and and Education Program for Adult Women With Urinary Incontinence and Chronic Lung Disease Including Cystic Fibrosis (CF) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00164138	E5
1273	WHO ICTRP	NCT00168831	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Comparison of One-Year Treatment of Two Doses (5mg and 10mg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168831	A3
1274	WHO ICTRP	NCT00168844	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Comparison of One-Year Treatment of Two Doses (5mg and 10mg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168844	A3
1275	WHO ICTRP	NCT00169897	Effects of a Home-based Versus a Hospital-based Outpatient Pulmonary Rehabilitation Program in Patients With COPD: a Multicenter, Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00169897	E2
1276	WHO ICTRP	NCT00170222	The Value of Antibiotic Treatment of Exacerbations of Hospitalised COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00170222	A3
1277	WHO ICTRP	NCT00173225	Association Between Sputum and Plasma Levels of Nociceptin and Substance P With Cough Severity and Airway Hyperreactivity in Patients With Asthma, COPD and Chronic Cough	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00173225	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1278	WHO ICTRP	NCT00175565	Effects of Fluticasone On Systemic Markers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00175565	A3
1279	WHO ICTRP	NCT00180622	Non-Invasive Markers for COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180622	E5
1280	WHO ICTRP	NCT00180635	A Double Blind, Crossover Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of L-Arginine and Aminoguanidine on Bronchial and Alveolar Nitric Oxide and Nitric Oxide Metabolites in Exhaled Air, Breath Condensate, Nasal Lavage, Mouth Wash Fluid, and Induced Sputum in 7 Healthy Non-Smokers, 10 Smokers and 12 COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180635	E5
1281	WHO ICTRP	NCT00180752	The Investigation of HDAC and NF Kappa B Activity in Peripheral Skeletal Muscle in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180752	E5
1282	WHO ICTRP	NCT00180765	Regulation of the Release of Inflammatory Mediators From Blood Leukocytes: A Comparison of Healthy Subjects, Healthy Smokers and Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180765	E5
1283	WHO ICTRP	NCT00180843	Assessment of Ventilation-Perfusion Abnormalities in Patients With Smoking-Related Airways Disease in Stable Condition and the Effect of Bronchodilator Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180843	E5
1284	WHO ICTRP	NCT00181207	A Randomized, Sham-controlled, Double-blinded Pilot Study to Assess the Effects of High Frequency Chest Wall Oscillation (HFCWO) Therapy in Patients With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00181207	A3
1285	WHO ICTRP	NCT00181272	Macrolides to Prevent Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00181272	A3
1286	WHO ICTRP	NCT00181285	Chest Wall Oscillation for Asthma and COPD Exacerbations Trial (COAT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00181285	A3
1287	WHO ICTRP	NCT00184977	A Double-blind Placebo-controlled Trial Comparing the Efficacy and Cost-effectiveness of Inhaled Fluticason Propionate Versus Oral N-acetylcysteine in the Treatment of Patients With COPD in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00184977	A3
1288	WHO ICTRP	NCT00186706	The Effect of Selenium Supplementation on Anti-Oxidant Levels in COPD Patients: A 12-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00186706	A3
1289	WHO ICTRP	NCT00186719	How Smoking Causes COPD: Examination of Immune System Changes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00186719	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1290	WHO ICTRP	NCT00190346	Randomized RCT Comparing HH and HME During NIV in Acute Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00190346	E2
1291	WHO ICTRP	NCT00190437	ANTEAB: a Study of Early Antibiotherapy in the ICU Management of Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00190437	A3
1292	WHO ICTRP	NCT00202150	Primary Care Management/Action Plans for Advanced Chronic Diseases (The RoadMAP Project)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202150	A3
1293	WHO ICTRP	NCT00202176	The Effects of Bronchodilators on Exertional Dyspnea and Exercise Performance in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients and Healthy Elderly Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202176	A3
1294	WHO ICTRP	NCT00202189	Acute Effects of Inhaled Corticosteroids on Dynamic Airway Function During Rest and Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202189	A3
1295	WHO ICTRP	NCT00205647	A Phase II Multicenter Efficacy, Safety and Dose-Effect Study of the Expectorant Activity of Oral N-Acetylcystein (NAC) in Patients With Stable, Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205647	A3
1296	WHO ICTRP	NCT00205907	Phase 1/Phase 2 Study of the Aeris Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205907	A3
1297	WHO ICTRP	NCT00205920	Dose Escalation Study of the Aeris Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205920	A3
1298	WHO ICTRP	NCT00206167	A 12-Month Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Parallel Group, Multicenter Efficacy and Safety Study of Symbicort® pMDI 2 x 160/4.5 µg Bid and 2 x 80/4.5 µg Bid Compared to Formoterol Turbuhaler® 2 x 4.5 µg Bid and Placebo in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00206167	A3
1299	WHO ICTRP	NCT00207337	A Prospective Feasibility Study to Evaluate the Safety and Performance of the Exhale(R) Drug-Eluting Stent System in Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00207337	A3
1300	WHO ICTRP	NCT00215384	Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215384	A3
1301	WHO ICTRP	NCT00215423	Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215423	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1302	WHO ICTRP	NCT00215436	A 12-week Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215436	A3
1303	WHO ICTRP	NCT00215449	Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215449	A3
1304	WHO ICTRP	NCT00219622	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Six Week Study Of The Efficacy And Safety Of Tofamilast Dry Powder For Inhalation In Adults Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00219622	A3
1305	WHO ICTRP	NCT00219648	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose- Finding, Two-Stage Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Treatment With PEP03 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00219648	A3
1306	WHO ICTRP	NCT00221819	Prospective Study of the Influence of the Humidification Mode on Ventilation Parameters and Arterial Blood Gases in Non Invasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00221819	E5
1307	WHO ICTRP	NCT00224198	Evaluation of the Lungs of Individuals With Lung Disease With Segmental Bronchopulmonary Lung Lavage, Bronchial Brushing and Bronchial Wall Biopsy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00224198	E5
1308	WHO ICTRP	NCT00224432	Double-Blind, Parallel, Randomised Study to Investigate the Clinical and Immunological Effects of Oral Administration of Probiotic Bacteria in Infants With Atopic Dermatitis With and Without Cow's Milk Allergy.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00224432	E1
1309	WHO ICTRP	NCT00231127	Osteoporosis and COPD (Making of a Database)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00231127	E5
1310	WHO ICTRP	NCT00232674	The Effect of Inhaled Corticosteroids on the Development of Emphysema in Smokers Assessed by Computed Tomography (CT).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00232674	A3
1311	WHO ICTRP	NCT00233051	Expression of Inflammatory Mediators in Induced Sputum: A Potential Biomarker of Drug Response in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00233051	E5
1312	WHO ICTRP	NCT00238082	The Effect of HFA-Beclomethasone Dipropionate on Static Lung Volumes in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238082	E5
1313	WHO ICTRP	NCT00238836	Anticipatory & Preventive Team Care (APTCare): At Risk Patients of Family Health Networks	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238836	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1314	WHO ICTRP	NCT00239278	Effects of High Dose Inhaled Budesonide+ Formoterol Versus Placebo and Oral Prednisolone on Biomarkers of Airway Inflammation in the Treatment of Exacerbations in Non-hospitalised Patients With Mild to Moderate COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239278	A3
1315	WHO ICTRP	NCT00239408	Spiriva Assessment of FEV1 - (SAFE-Portugal). The Effect of Inhaled Tiotropium Bromide (18 Mcg Once Daily) on the Change in FEV1 During Treatment in Patients With COPD. A Three-month Parallel Group, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239408	A3
1316	WHO ICTRP	NCT00239421	A Six-Week, Randomized, Double-Blind, Quadruple-Dummy Parallel Group Multiple Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium Inhalation Capsules Plus Formoterol Inhalation Capsules to Salmeterol Inhalation Aerosol Plus Fluticasone Inhalation Aerosol in Patients With Chronic Obstructive P	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239421	A3
1317	WHO ICTRP	NCT00239434	Comparison of 18 mg of Tiotropium Inhalation Capsules Once Daily and Atrovent Metered Dose Inhaler (2 Puffs of 20 mg, Four Times Daily) in a Double-Blind, Double-dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239434	A3
1318	WHO ICTRP	NCT00239447	Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of 5 ug and 10 ug Tiotropium Solution Delivered by Respimat, 18 ug Tiotropium Powder Capsule Delivered by HandiHaler in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239447	A3
1319	WHO ICTRP	NCT00239460	Efficacy and Safety (Including 24-hour Holter Monitoring) of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (a 12-week, Parallel Group, Randomized, Placebo-cotrolled, Double-blind Study).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239460	A3
1320	WHO ICTRP	NCT00239473	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Comparison of 12-week Treatment of Two Doses (5 Mcg and 10 Mcg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Inhaler, Placebo and Ipratropium Bromide Inhalation Aerosol (MDI) i	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239473	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1321	WHO ICTRP	NCT00239499	A Multiple Dose Pilot Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol Combined With Fluticasone Inhalation Aerosol in a Six-Week, Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Parallel Group Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239499	A3
1322	WHO ICTRP	NCT00240435	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Comparison of 12-week Treatment of Two Doses (5 Mcg and 10 Mcg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Inhaler, Placebo and Ipratropium Bromide Inhalation Aerosol (MDI) i	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00240435	A3
1323	WHO ICTRP	NCT00241631	Enhancement of in-Vitro GC Function in Patients With COPD. A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Effect of Theophylline and Fluticasone on Induced Sputum Cells Obtained Form COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00241631	A3
1324	WHO ICTRP	NCT00241865	Respiratory Ancillary Study (RAS) to SELECT	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00241865	A3
1325	WHO ICTRP	NCT00242294	A Confirmatory Study of APTA-2217 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (A Placebo-controlled Double-blind Comparative Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242294	A3
1326	WHO ICTRP	NCT00242320	The JADE Study: A 12-week, Double-blind, Randomized Study to Investigate the Effect of 500 Mcg Roflumilast Tablets Once Daily Versus Placebo on Pulmonary Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242320	A3
1327	WHO ICTRP	NCT00242333	A Multi-Center Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study, Including an Additional Open Label Tiotropium Group, to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of 4 Doses of AD 237 Inhaled Once Daily for 28 Days in Subjects With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242333	A3
1328	WHO ICTRP	NCT00243282	Randomized Controlled Trial of Mind-Body Breathing Therapy (in Chronic Obstructive Pulmonary Disease) To Improve Palliation of Dyspnea and Health-Related Quality of Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00243282	E5
1329	WHO ICTRP	NCT00244192	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effects of Infliximab (Remicade) on Fat Free Mass in Patients With Moderate to Severe COPD Suffering From Cachexia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00244192	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1330	WHO ICTRP	NCT00245427	Outcomes of Patients Not Responding to Outpatient Macrolide or b-Lactam Therapy for the Treatment of Community Acquired Pneumonia: Expansion to Include Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Acute Sinusitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245427	E5
1331	WHO ICTRP	NCT00245453	Randomized Aseptic Pharmacokinetic Pharmacodynamic Outpatient Registry Trial of Respiratory Tract Infections in Adults (RAPPORT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245453	A3
1332	WHO ICTRP	NCT00245661	Effects of Temazepam on Dyspnea, Gas Exchange and Sleep Quality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245661	A3
1333	WHO ICTRP	NCT00246935	A Long-term Study of APTA-2217 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00246935	A3
1334	WHO ICTRP	NCT00249093	Effects of Supplementary Oxygen on Dyspnoea and Exercise Tolerance in COPD Patients Given LTOT	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00249093	E5
1335	WHO ICTRP	NCT00250679	Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Active-Controlled, Parallel Group Long-Term Safety Study of 15 µg and 25 µg Arformoterol Tartrate Inhalation Solution BID in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00250679	A3
1336	WHO ICTRP	NCT00251420	Writing About Disease: Effect on Rehabilitation?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00251420	E2
1337	WHO ICTRP	NCT00254566	A Phase 3B Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Comparative Trial To Evaluate The Efficacy and Safety Of Azithromycin SR (Microspheres Formulation) Versus Moxifloxacin For The Treatment Of Acute Exacerbation Of Chronic Bronchitis (AECB).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00254566	A3
1338	WHO ICTRP	NCT00255983	Prospective, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Faropenem Medoxomil 600 mg PO, BID for 5 Days Versus Placebo In the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00255983	A3
1339	WHO ICTRP	NCT00257140	A Multicenter, Active-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Levofloxacin Versus Cefaclor in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00257140	A3
1340	WHO ICTRP	NCT00259909	A Prospective Observational Study for the Psychometric Validation of a Patient-Reported Questionnaire in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00259909	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1341	WHO ICTRP	NCT00260598	LIFE-Lung Fluorescence Endoscopic Surveillance in Patients at High Risk For Developing Lung Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00260598	A3
1342	WHO ICTRP	NCT00262613	Long-Term Use of Inhaled Sodium Pyruvate for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00262613	A3
1343	WHO ICTRP	NCT00263380	Experimental Study on the Role of Corticosteroids and Beta-Agonists on Cytokine Production in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263380	E5
1344	WHO ICTRP	NCT00263874	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of UK-500,001 Dry Powder For Inhalation (DPI) In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263874	A3
1345	WHO ICTRP	NCT00263887	Multi-center, Randomized Trial With I.V. Prolastin® to Evaluate Frequency of Exacerbations and Progression of Emphysema by Means of Multi-slice CT Scans in Patients With Congenital Alpha-1-antitrypsin Deficiency.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263887	A3
1346	WHO ICTRP	NCT00263939	A Randomized Trial of Home Self-Efficacy Enhancement	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263939	E2
1347	WHO ICTRP	NCT00267917	A Randomised Open Label, Four Way, Cross-over Scintigraphic Evaluation of the Respimat Inhaler vs. a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) Using Berodual in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Poor MDI Technique.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267917	A3
1348	WHO ICTRP	NCT00268177	A 13-Week, Double-Blind, Parallel Group, Multi-Centre Study to Compare the Bronchial Anti-Inflammatory Activity of the Combination of Salmeterol/Fluticasone Propionate 50/500mcg Twice Daily Compared With Placebo Twice Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268177	A3
1349	WHO ICTRP	NCT00268216	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268216	A3
1350	WHO ICTRP	NCT00268866	Danish Quality Assurance Project on Diagnosis and Treatment of COPD in Outpatient Lung Clinics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268866	A3
1351	WHO ICTRP	NCT00269087	Clinical Evaluation of GW815SF for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronic Bronchitis, Emphysema) " A Long-Term Treatment Study of GW815SF50/500µg in Chronic Obstructive Pulmonary Disease -	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00269087	A3
1352	WHO ICTRP	NCT00269126	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00269126	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1353	WHO ICTRP	NCT00269932	A Multicenter, Randomized Study to Compare the Safety and Efficacy of Oral Levofloxacin With That of Cefuroxime Axetil in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00269932	A3
1354	WHO ICTRP	NCT00274014	Effects of Inhaled Tiotropium Bromide on Severity of Airflow Obstruction During Long-term Treatment in Patients With Moderately Severe Copd. Impact on Severity and Incidence of Exacerbations.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274014	A3
1355	WHO ICTRP	NCT00274027	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Examine the Effects of Tiotropium on Lung Hyperinflation, Respiratory Mechanics and Dyspnea During Exercise in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274027	A3
1356	WHO ICTRP	NCT00274040	Comparison of Tiotropium and Ipratropium in a Double-Blind, Double-dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274040	A3
1357	WHO ICTRP	NCT00274053	Effects of a 9-months Treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274053	A3
1358	WHO ICTRP	NCT00274066	The Acute Bronchodilator Effects of a Single Dose (2 Puffs) of the Short-acting Anticholinergic Ipratropium Bromide (40 Mcg) and the Short-acting Beta-adrenergic Fenoterol (200 Mcg) in Comparison to Placebo on Top of Pharmacodynamic Steady State of Once-daily Tiotropium (18 Mcg) Inhalation Capsule in	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274066	A3
1359	WHO ICTRP	NCT00274079	A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Parallel Group, 12 Week Study With COPD Patients Naive of Anticholinergic Agents Comparing the Effect Once Daily Tiotropium Lactose Capsule With the Patients Usual Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274079	A3
1360	WHO ICTRP	NCT00274092	Tiotropium Inhalation Capsules and Atrovent MDI Comparison Trial in Taiwan	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274092	A3
1361	WHO ICTRP	NCT00274222	The Role of Nebulized Budesonide in the Treatment of Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274222	E5
1362	WHO ICTRP	NCT00274508	Effect of Tiotropium on Exercise Tolerance and Static and Dynamic Lung Volumes in COPD Patients (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274508	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1363	WHO ICTRP	NCT00274521	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled 25-week Trial to Compare the Effect of Tiotropium Inhalation Capsuled (18 Mcg) Once Daily on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Participating in 8 Weeks of Pulmonary Rehabilitation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274521	A3
1364	WHO ICTRP	NCT00274534	A Multiple Dose Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol in a 12 Week, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Parallel Group Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274534	A3
1365	WHO ICTRP	NCT00274547	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel, Group Trial Assessing the Proportion of Patients Experiencing Exacerbation and Proportion of Patients Hospitalized for an Exacerbation Over 6 Months During Treatment With Tiotropium 18 Mcg Capsule Once Daily in Patients With COPD in a VA Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274547	A3
1366	WHO ICTRP	NCT00274560	A Multiple Dose Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol in a 12 Week, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Parallel Group Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274560	A3
1367	WHO ICTRP	NCT00274573	Acute and Long-term Effects of Once Daily Oral Inhalation of Tiotropium 18 Mcg Dry Powder Inhalation Capsules in a Placebo Controlled Parallel Group Design Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Different Severity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274573	A3
1368	WHO ICTRP	NCT00276367	The Impact of Post Discharge One-Time Home Visit: Bridging the Gap Between Hospital and Home.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00276367	E5
1369	WHO ICTRP	NCT00277264	Spiriva® Assessment of FEV1 (SAFE). The Effect of Inhaled Tiotropium Bromide (18 Mcg Once Daily) on the Change in FEV1 During Long-term Treatment in Patients With COPD. A One-year Parallel Group, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00277264	A3
1370	WHO ICTRP	NCT00279019	A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Double Dummy, 4-Way Cross-Over, Dose Ascending Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Inhaled Doses of GSK233705 and Tiotropium Bromide (18µg) Via DPI in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00279019	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1371	WHO ICTRP	NCT00279136	Towards Restoring the Physiological Inhibition of Airway Narrowing in Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00279136	E5
1372	WHO ICTRP	NCT00280371	A 12-week Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg/0.5 mL Delivered by OMRON MicroAir NE-U22V Nebulizer in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00280371	A3
1373	WHO ICTRP	NCT00281190	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Clinically-Indicated Bronchoscopies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281190	E5
1374	WHO ICTRP	NCT00281203	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Bronchoscopies on Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281203	E5
1375	WHO ICTRP	NCT00281216	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Prospective Cohort Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281216	E5
1376	WHO ICTRP	NCT00281229	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Surgical Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281229	E5
1377	WHO ICTRP	NCT00281242	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Severe AE-COPD Clinical Course Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281242	E5
1378	WHO ICTRP	NCT00281567	A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active- and Placebo-controlled, Crossover Efficacy and Safety Comparison of 6-week Treatment Periods of Two Doses (5 Mcg and 10 Mcg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Inhaler, Tiotropium Inhalation Powder Capsule (18 Mcg) Delivered	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281567	A3
1379	WHO ICTRP	NCT00285012	A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial With 40-Week Follow-Up Evaluating The Safety And Efficacy Of Varenicline Tartrate For Smoking Cessation In Patients With Mild-To-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00285012	A3
1380	WHO ICTRP	NCT00287625	To Study the Effect of Early Pulmonary Rehabilitation on Exacerbations, Hospitalization Rates and Quality of Life in Patients Admitted to Hospital With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00287625	E2
1381	WHO ICTRP	NCT00288223	Multicenter Non Comparative Phase IV Study on the Safety and Efficacy of Telithromycin 800 mg Per Day for 5 Days in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288223	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1382	WHO ICTRP	NCT00288548	Pulmonary Effects of the Combination of Metoprolol and Formoterol in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288548	A3
1383	WHO ICTRP	NCT00288964	Compassionate Use of the Hattler Respiratory Assist Catheter in Severe Respiratory Failure - A Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288964	A3
1384	WHO ICTRP	NCT00291460	Randomized Controlled Trial of Inspiratory Muscle Training in Patients With Stable Hypercapnic Respiratory Failure Due to COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00291460	A3
1385	WHO ICTRP	NCT00292448	Tiotropium Respimat Ph2 Crossover Study in COPD (Japan)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292448	A3
1386	WHO ICTRP	NCT00292552	A Multicentre 3 Year Longitudinal Prospective Study to Identify Novel Endpoints and Compare These With Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) for Their Ability to Measure and Predict COPD Severity and Its Progression Over Time	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292552	E5
1387	WHO ICTRP	NCT00292838	Relative Potency of Inhaled Corticosteroids: Validation of a Clinical Model	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292838	A3
1388	WHO ICTRP	NCT00295113	Interest of a 30 Minutes' Intermittent Work Exercise Test in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiac and Pulmonary Functions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00295113	E5
1389	WHO ICTRP	NCT00297102	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With COPD. The AURA Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297102	A3
1390	WHO ICTRP	NCT00297115	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With COPD. The HERMES Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297115	A3
1391	WHO ICTRP	NCT00298389	Macrophage Phagocytosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00298389	E5
1392	WHO ICTRP	NCT00298402	The Role of Macrophages in the Pathophysiology of Smokers' Lung	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00298402	E5
1393	WHO ICTRP	NCT00299858	Effect of Theophylline on Exercise Capacity and Lung Function in COPD Patients Receiving Long-acting Inhaled Bronchodilator Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00299858	A3
1394	WHO ICTRP	NCT00307281	Emphysema Research Registry; Screening Study and Genetic Testing	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00307281	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1395	WHO ICTRP	NCT00308191	A 6-Week Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled Trial to Compare the Efficacy and Safety of Concomitant Treatment of Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg Twice Daily and Tiotropium 18 Mcg Once Daily to Tiotropium 18 Mcg Once Daily Alone in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308191	A3
1396	WHO ICTRP	NCT00311961	A Comparison of Intravenous Versus Oral Administration of Prednisolone in the Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00311961	A3
1397	WHO ICTRP	NCT00316992	A Study of the Safety of Ramelteon in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00316992	A3
1398	WHO ICTRP	NCT00317057	Outpatient Management of Patients With Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00317057	E5
1399	WHO ICTRP	NCT00319813	General Practice Quality Assurance Project. COPD Diagnosis and Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00319813	A3
1400	WHO ICTRP	NCT00320333	Comparison of Pulmonary Rehabilitation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary and Secondary Health Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00320333	E5
1401	WHO ICTRP	NCT00323986	Azithromycin Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Tracheostomy. Effects on Recurrent Respiratory Infections, Inflammatory Parameters and Bacterial Persistence	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00323986	A3
1402	WHO ICTRP	NCT00325169	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325169	A3
1403	WHO ICTRP	NCT00325611	A Multi-Site Replication of an Inpatient Palliative Care Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325611	E2
1404	WHO ICTRP	NCT00325754	Benefits of Ambulatory Oxygen in Hypoxemic COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325754	E2
1405	WHO ICTRP	NCT00325897	Effect of Chronic Macrolide Administration on the Frequency and Severity of COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325897	E2
1406	WHO ICTRP	NCT00328484	Exercise and Disability in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00328484	A3
1407	WHO ICTRP	NCT00328848	After Discharge Management of Low Income Frail Elderly (AD-LIFE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00328848	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1408	WHO ICTRP	NCT00331656	Non-Invasive Positive Pressure Mask Ventilation vs Extrathoracic Biphasic Cuirass Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00331656	A3
1409	WHO ICTRP	NCT00335621	Replacement of Nebulised Ipratropium With Inhaled Tiotropium in Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00335621	A3
1410	WHO ICTRP	NCT00338507	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Placebo-Controlled Dose_Ranging Study of Erdosteine for the Treatment of Stable Chronic Bronchitis Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00338507	A3
1411	WHO ICTRP	NCT00342030	Dietary and Genetic Factors in Asthma & Chronic Bronchitis in a Cohort of Chinese Singaporeans	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00342030	E5
1412	WHO ICTRP	NCT00345774	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Short-Term Efficacy and Safety of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00345774	A3
1413	WHO ICTRP	NCT00346554	To Study the Prevalence of Insomnia in Geriatric COPD Patients Who Are Enrolled in a Pulmonary Rehabilitation Program.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346554	E5
1414	WHO ICTRP	NCT00346749	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 12-Week Study to Evaluate the Anti-Inflammatory Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS 250/50mcg BID Compared With Salmeterol DISKUS 50mcg BID in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346749	A3
1415	WHO ICTRP	NCT00347139	Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Four-way Incomplete Block Crossover Study, to Examine Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single and Repeat Administration of Three Inhaled Doses (25, 100 and 400 Mcg Once Daily) of GW642444	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00347139	A3
1416	WHO ICTRP	NCT00347659	Phase 1 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00347659	E5
1417	WHO ICTRP	NCT00350987	Procalcitonin Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients With Lower Respiratory Tract Infections: The "ProHOSP" Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00350987	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1418	WHO ICTRP	NCT00351676	Capturing Outcomes of Clinical Activities Performed by a Rounding Pharmacist Practising in a Team Environment (COLLABORATE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00351676	A3
1419	WHO ICTRP	NCT00354354	Bronchodilator Effect on O2 Deficit and V'O2 Kinetics During Moderate Intensity Exercise in Normoxemic COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354354	A3
1420	WHO ICTRP	NCT00355342	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Clinical Trial Evaluating the Effect of the Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg BID Via DISKUS Versus Salmeterol 50mcg BID Via DISKUS on Bone Mineral Density in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355342	A3
1421	WHO ICTRP	NCT00355732	Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Weaning From Mechanical Ventilation in Difficult to Wean Patients; Randomized Prospective Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355732	A3
1422	WHO ICTRP	NCT00358358	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358358	A3
1423	WHO ICTRP	NCT00358436	Efficacy and Safety of LAS 34273 in Patients With Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358436	A3
1424	WHO ICTRP	NCT00359788	A Randomized, Double-blind, Parallel Group Trial Comparing 12 Weeks Treatment With Tiotropium 18 Mcg Daily to Combivent MDI 2 Actuations Qid in COPD Patients Previously Prescribed Combivent MDI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00359788	A3
1425	WHO ICTRP	NCT00360464	A Multicenter, Non-Randomized, Open Label Trial Of Azithromycin SR For The Treatment Of Acute Bronchitis And Secondary Infection Of Chronic Respiratory Diseases In Japan Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00360464	A3
1426	WHO ICTRP	NCT00361426	EarlySense Monitoring Device Evaluation on Patients in Med / Surg	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00361426	E5
1427	WHO ICTRP	NCT00361959	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, 104 Week Study to Compare the Effect of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (SERETIDE) 50/500mcg With Tiotropium Bromide 18 Mcg on the Rate of Exacerbations in Subjects With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00361959	A3
1428	WHO ICTRP	NCT00362739	Collection of Blood for Gene Expression/Genomic Studies in Individuals With Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00362739	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1429	WHO ICTRP	NCT00363428	A Randomized Trial of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Moderate to Severe COPD Who Require Lung Resection for Lung Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363428	E2
1430	WHO ICTRP	NCT00363805	Chemoprevention of Lung Carcinogenesis Using Green Tea: Phase IIb Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled Trial of Green Tea and Polyphenon E in Former Smokers With Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363805	A3
1431	WHO ICTRP	NCT00363896	Clinical Trial Assessing Efficacy and Safety of LAS34273 in Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363896	A3
1432	WHO ICTRP	NCT00364273	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Dry Powder Doses of GSK159802 in Healthy Male Subjects and Asthmatics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00364273	E1
1433	WHO ICTRP	NCT00369083	Home Hospitalization for Elderly Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Controlled Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00369083	E2
1434	WHO ICTRP	NCT00371527	Effect of Ipratropium on Acute Bronchitis in Subjects Without Underlying Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00371527	E5
1435	WHO ICTRP	NCT00372112	A 2-wk Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of GW642444H(100 Administered Once Daily in the Morning Via DISKUS™ Dry-powder Inhaler) Compared With SEREVENT(Salmeterol)(50mcg Administered Twice Daily Via DISKUS Dry-powder Inhaler) and Placebo in Subject w/COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00372112	A3
1436	WHO ICTRP	NCT00373932	Real-Time Support for Exercise Persistence in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00373932	A3
1437	WHO ICTRP	NCT00375154	Noninvasive Positive-pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure in Out-of-hospital Patients: a Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375154	E2
1438	WHO ICTRP	NCT00376714	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ascending, 3 Period Crossover Study To Examine The Safety, Tolerability, Pharmacodynamics And Pharmacokinetics Of Repeat Inhaled Doses Of GSK233705B In COPD Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00376714	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1439	WHO ICTRP	NCT00379028	A Randomized, Double-blind, Two-way Cross-over Study Evaluating Systemic Bioavailability and Airway Clearance of SymbicortTurbuhaler 320/9mcg vs SeretideDiskus 50/500mcg After Single Inhalations in Patients With COPD and Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00379028	A3
1440	WHO ICTRP	NCT00379730	A Randomized, Double-blind Study of Treatment With a Known Anti-inflammatory (Prednisolone) to Evaluate Novel Endpoints in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00379730	E5
1441	WHO ICTRP	NCT00380133	A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Five-way Crossover Study to Assess the Effects of Single Oral Doses of SB-681323 (7.5 mg and 25 mg) and Prednisolone (10 mg and 30 mg) on Biomarkers in Induced Sputum and Blood in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00380133	E5
1442	WHO ICTRP	NCT00380796	A Multicenter, Observational Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADE) in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). RESULTS COPD: REMICADE Safety Under Long Term Study in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00380796	A3
1443	WHO ICTRP	NCT00381667	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ascending, Five-way Crossover Study, to Examine Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of a Single Administration of Three Inhaled Doses (25, 100 and 400 µg) of GW642444M	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00381667	A3
1444	WHO ICTRP	NCT00382447	Breath Actuated Nebulizer Study Protocol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00382447	E2
1445	WHO ICTRP	NCT00383435	A Randomized, 26-Week, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study With a 26-Week Long-Term Safety Extension, of High- and Medium-Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Fixed-Dose Combination Formulation Compared With Formoterol and High-Dose Inhaled Mometasone Furoate Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00383435	A3
1446	WHO ICTRP	NCT00383721	A Randomized, 26-Week, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study With a 26-Week Long-Term Safety Extension, of High- and Medium-Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Fixed-Dose Combination Formulation Compared With Formoterol and High-Dose Inhaled Mometasone Furoate Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00383721	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1447	WHO ICTRP	NCT00384306	Investigation of the Side Effects of Orally Administered Glucocorticoids. An Open Label Study to Investigate the Effects of Orally Administered Prednisolone on Bone Metabolism in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00384306	E5
1448	WHO ICTRP	NCT00384566	The CAMERA Study: CARvedilol MEtoprolol Respiratory Assessment Investigator Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00384566	A3
1449	WHO ICTRP	NCT00387036	A Multicenter, Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study to Investigate the Effects of an Inhaled Corticosteroid on Cardiopulmonary Exercise Parameters in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00387036	A3
1450	WHO ICTRP	NCT00388232	Inonu University, The Department of Pulmonary Medicine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00388232	E5
1451	WHO ICTRP	NCT00391612	A Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the Exhale® Drug-Eluting Stent in Homogeneous Emphysema Subjects With Severe Hyperinflation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00391612	A3
1452	WHO ICTRP	NCT00392587	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Steady State Pharmacokinetics of Repeated Doses of GW856553 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00392587	A3
1453	WHO ICTRP	NCT00393458	A 52-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol (300 and 600 µg Once Daily) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12 µg Twice Daily) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00393458	A3
1454	WHO ICTRP	NCT00394225	The Effects of Helium-Hyperoxia on 6-Minute Walking Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Randomized, Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394225	E5
1455	WHO ICTRP	NCT00394485	A Randomized Crossover Trial Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium + Procaterol vs. Tiotropium + Placebo in Moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394485	A3
1456	WHO ICTRP	NCT00394940	Serum Inflammatory Biomarkers as Predictors of COPD Morbidity and Mortality	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394940	E5
1457	WHO ICTRP	NCT00395083	CSP #560 - Bronchitis and Emphysema Advice and Training to Reduce Hospitalization (BREATH)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00395083	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1458	WHO ICTRP	NCT00396604	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active (Formoterol 12 µg b.i.d) and Placebo Controlled, Multi-center, 5 Period Crossover Study to Assess the Bronchodilatory Efficacy and Safety of Single Doses of Indacaterol 150 µg, 300 µg and 600 µg Delivered Via Single Dose Dry Powder Inhaler vs. Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00396604	A3
1459	WHO ICTRP	NCT00400153	Safety and Efficacy of Combivent Respimat in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00400153	A3
1460	WHO ICTRP	NCT00401206	Use of Dexmedetomidine for Sedation During Flexible Bronchoscopy in Patients With COPD: A Descriptive Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00401206	E5
1461	WHO ICTRP	NCT00403286	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fluticasone Propionate Combined With Formoterol Fumarate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00403286	A3
1462	WHO ICTRP	NCT00403845	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 4-period 4-treatment Crossover, Multicenter, Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Indacaterol (150, 300, and 600 µg) Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00403845	A3
1463	WHO ICTRP	NCT00404261	An Open Label, Multicentre Study to Evaluate Patient Satisfaction With Fluticasone/Salmeterol HFA MDI With Counter in Adult Subjects (18 Years of Age and Older) With Asthma or COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00404261	A3
1464	WHO ICTRP	NCT00404430	Predictive Factors of Endothelial Function in Chronic Obstructive Disease Patients at the End of a Acute Exacerbation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00404430	E5
1465	WHO ICTRP	NCT00405236	A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Changes in Inflammatory Markers in Induced Sputum Following Treatment With Tiotropium Inhalation Capsules 18mcg Once Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00405236	A3
1466	WHO ICTRP	NCT00406705	A Randomized Controlled Trial to Study the Effect of Exercise Training Breathing Helium-Hyperoxia on The Exercise Tolerance and Quality of Life of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00406705	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1467	WHO ICTRP	NCT00411372	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination (FSC 250/50mcg) Twice Daily and Salmeterol (SAL 50mcg) Twice Daily to Validate a New Shortness of Breath Questionnaire in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00411372	A3
1468	WHO ICTRP	NCT00412204	A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Evaluate the Effects of Tiotropium Bromide on Gas Exchange in Subjects With COPD During Exercise	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00412204	A3
1469	WHO ICTRP	NCT00413205	A Double-blind, Placebo-controlled Efficacy (as Assessed by Post-bronchodilator FEV1) and Safety Study of RAR Gamma in Subjects With Smoking-related, Moderate to Severe COPD With Emphysema Receiving Concurrent Optimised COPD Drug Therapy.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00413205	A3
1470	WHO ICTRP	NCT00413543	Early Pulmonary Rehabilitation After Hospitalisation for Acute Exacerbation COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00413543	E2
1471	WHO ICTRP	NCT00415753	Procalcitonin as a Marker of Bacterial Pneumonia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00415753	E2
1472	WHO ICTRP	NCT00417755	Effect of Invasive and Non Invasive Mechanical Ventilation on the Nutritional Status of COPD Elderly Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00417755	A3
1473	WHO ICTRP	NCT00418613	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions of MK0633 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00418613	A3
1474	WHO ICTRP	NCT00419289	Rehabilitation of COPD Patients: Can the Effect be Prolonged by Follow-up and Continued Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00419289	E5
1475	WHO ICTRP	NCT00419744	A Phase IIIB, 12-Month, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Parallel-group, Multicentre Exacerbation Study of SYMBICORT® pMDI 160/4.5 µg x 2 Actuations Twice-daily and 80/4.5 µg x 2 Actuations Twice-daily Compared to Formoterol Turbuhaler® 4.5 µg x 2 Inhalations Twice-daily in COPD Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00419744	A3
1476	WHO ICTRP	NCT00420160	Does Moderate Intensity Exercise Help Prevent Smoking Relapse Among Women?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00420160	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1477	WHO ICTRP	NCT00421122	A 6-Month, Phase IIIA, Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Symbicort® Turbuhaler®+ Bricasol® pMDI Compared With Pulmicort® Turbuhaler®+Bricasol® pMDI in Chinese Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00421122	A3
1478	WHO ICTRP	NCT00422552	An Exploratory, Double-Blind Comparison of Inspiratory Capacity (IC) and FEV1 in COPD Patients Following Single Dose Administration of Indacaterol and Placebo and Open Label b.i.d. Administration of Formoterol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00422552	A3
1479	WHO ICTRP	NCT00422604	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00422604	A3
1480	WHO ICTRP	NCT00424528	A Two-Week, Randomized, Modified-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution Twice-Daily, Tiotropium Once-Daily, and Arformoterol Tartrate Inhalation Solution Twice-Daily and Tiotropium Once Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00424528	A3
1481	WHO ICTRP	NCT00428857	Noninvasive Ventilatory Support After Lung Surgery to Prevent Pulmonary Complications in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00428857	E2
1482	WHO ICTRP	NCT00429156	A Randomised Controlled Trial of Continuation of Home Non-invasive Ventilation vs Sham Ventilation in Survivors of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00429156	A3
1483	WHO ICTRP	NCT00430300	A Phase II, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study To Evaluate the Efficacy And Safety of UK-432,097 Dry Powder For Inhalation In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00430300	A3
1484	WHO ICTRP	NCT00430729	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A 52 Weeks Double Blind Study With 500mcg Roflumilast Once Daily Versus Placebo. Ratio-Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00430729	A3
1485	WHO ICTRP	NCT00435253	Phase 2 Study of the Biologic Lung Volume Reduction System (BLVR) in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00435253	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1486	WHO ICTRP	NCT00435708	Effect of Increased Fruit and Vegetable Intake on Airway Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00435708	E5
1487	WHO ICTRP	NCT00435760	Clinical Trial to Assess Rate of Onset of Bronchodilator Action in Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00435760	A3
1488	WHO ICTRP	NCT00440245	Bronchoprotection of Salbutamol in Asthma and COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00440245	E5
1489	WHO ICTRP	NCT00440687	Phase 4 Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care: a Randomised Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00440687	A3
1490	WHO ICTRP	NCT00441246	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Mucinex D as Adjunct Therapy to Antibiotic Treatment of Acute Respiratory Infection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441246	E5
1491	WHO ICTRP	NCT00441389	Infectious Etiology of Acute Exacerbations of COPD in Hong Kong	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441389	E5
1492	WHO ICTRP	NCT00442468	An Evaluation of the Prevalence of Airway Obstruction Consistent With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Subjects With a History of Cigarette Smoking and Symptoms of Chronic Bronchitis in a Primary Care Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00442468	E5
1493	WHO ICTRP	NCT00442728	on Muscle Wasting in Artificially Ventilated and Sedated Patients at the Intensive Care Unit: a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00442728	E2
1494	WHO ICTRP	NCT00446121	The Effect of Inhaled Mannitol on Ciliary Beat Frequency in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00446121	E5
1495	WHO ICTRP	NCT00446667	A Pilot Safety Study of Inhaled Dry Powder Mannitol in Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00446667	A3
1496	WHO ICTRP	NCT00448344	Family-Supported Smoking Cessation for Chronically Ill Veterans	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448344	E2
1497	WHO ICTRP	NCT00448500	Measurement of Biomarkers in the Exhaled Breath Condensate in Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448500	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1498	WHO ICTRP	NCT00448604	Impact of Viral Infections in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Virological Work-up During Exacerbations and 1-year Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448604	E5
1499	WHO ICTRP	NCT00452296	Tight Glycemic Control in Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452296	E2
1500	WHO ICTRP	NCT00452400	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (3 - 4 Doses) Delivered by the Respimat® Inhaler in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452400	A3
1501	WHO ICTRP	NCT00452764	Phenotype and Number of Regulatory T Cells Present in Peripheral Blood of COPD Patients Versus Healthy Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452764	E5
1502	WHO ICTRP	NCT00453479	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ascending, 2-cohort, Parallel Group Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice-daily Inhaled Doses of GSK233705B Formulated With the Excipient Magnesium Stearate in COPD Subjects for 7-days.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00453479	A3
1503	WHO ICTRP	NCT00454675	Pulmonary Function Changes in 10 Pack Year Smokers With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00454675	E5
1504	WHO ICTRP	NCT00456196	Epidemiology of Venous Thromboembolism: Analyses and Publications From the DVT FREE Database	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00456196	E5
1505	WHO ICTRP	NCT00457301	An Assessment of the Effects of the Use of Measures of Health-related Quality of Life in Routine Clinical Care: an Application to Lung Transplantation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00457301	E2
1506	WHO ICTRP	NCT00457951	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Subjects With Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00457951	A3
1507	WHO ICTRP	NCT00457977	Pneumococcal Vaccine Response in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00457977	A3
1508	WHO ICTRP	NCT00458419	Role of Endorphins in the Perception of Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458419	E5
1509	WHO ICTRP	NCT00458926	Enhancing Utilization of Non-Invasive Positive Pressure Ventilation in Critical Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458926	E5
1510	WHO ICTRP	NCT00461162	Dyspnea Self-Management: Internet or Face-to-Face	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00461162	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1511	WHO ICTRP	NCT00462540	A Crossover Study in the Treatment of Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00462540	A3
1512	WHO ICTRP	NCT00463567	A 26-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Placebo-controlled, Adaptive, Seamless, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Doses of Indacaterol (Selected From 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Blinded Formoterol (12 µg b.i.d.) and Open Label Tiotropium (18 µg o.d.) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463567	A3
1513	WHO ICTRP	NCT00463697	A Randomized, Single-dose, Dose-ascending, Double Blind, Placebo-controlled, 5-way Crossover Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M With Magnesium Stearate in Asthmatic Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463697	E5
1514	WHO ICTRP	NCT00463827	Effect of Statins on Asthma Control and Airway Inflammation in Smokers With Asthma: a Randomised Controlled Double-blind Parallel Group Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463827	A3
1515	WHO ICTRP	NCT00464932	Vasoactive Intestinal Peptide in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00464932	A3
1516	WHO ICTRP	NCT00465959	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Inhaled Administrations of Trosipium Chloride Inhalation Powder (TriP) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00465959	A3
1517	WHO ICTRP	NCT00467298	An Intervention to Enhance Function in Severe Cardiopulmonary Illness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00467298	E2
1518	WHO ICTRP	NCT00467636	Influence of Insulin Therapy in Patients Admitted to Hospital With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00467636	E2
1519	WHO ICTRP	NCT00469040	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 14 Day Repeat Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Extra-pulmonary Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M Formulated With Magnesium Stearate in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00469040	E5
1520	WHO ICTRP	NCT00469313	Efficacy of Inspiratory Muscle Training on Inspiratory Capacity in Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00469313	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1521	WHO ICTRP	NCT00472264	An Exploratory Study To Investigate The Reproducibility Of Lung 18Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography In Patients With Chronic Obstructive Airways Disease (COPD) In The Absence Of Anti-Inflammatory Treatments	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00472264	E5
1522	WHO ICTRP	NCT00472953	Inhaled Pre-prandial Human Insulin Versus Subcutaneous Injected Insulin Aspart in Subjects With Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 52-week Open Label, Multicentre, Randomized, Parallel Trial to Investigate Long-term Safety	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00472953	A3
1523	WHO ICTRP	NCT00475007	A Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00475007	A3
1524	WHO ICTRP	NCT00475436	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00475436	E5
1525	WHO ICTRP	NCT00476099	A 48-week, Double Blind, Double Dummy, Randomised, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group Clinical Study of "Fixed Combination" Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Administered Via pMDI With HFA-134a Propellant Versus "Fixed Combination" Budesonide Plus Formoterol DPI Versus Formoterol DPI in Patients With Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00476099	A3
1526	WHO ICTRP	NCT00477074	Pulmonary and Systemic Hepatocyte Anb Keratinocyte Growth Factors in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00477074	E5
1527	WHO ICTRP	NCT00478738	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00478738	A3
1528	WHO ICTRP	NCT00479284	Contribution of Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) to Efficacy of bi-Level Pressure Support Nocturnal Ventilation and Impact on Sleep Structure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00479284	E5
1529	WHO ICTRP	NCT00482235	A Study of MK0359 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00482235	A3
1530	WHO ICTRP	NCT00483743	Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 6-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Activity of Inhaled TPI 1020 in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00483743	A3
1531	WHO ICTRP	NCT00484562	A Randomized, Multi-arm Repeated Measures Prospective Study Comparing Different Modalities of Portable Oxygen Delivery During Assessment of Functional Exercise Capacity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00484562	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1532	WHO ICTRP	NCT00489021	Feasibility and Outcomes of Older Patients Hospitalization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489021	E2
1533	WHO ICTRP	NCT00493974	Antileukotriene Therapy for COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00493974	A3
1534	WHO ICTRP	NCT00495586	Situations That do Not Require Antibiotics for Acute Exacerbations of Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495586	A3
1535	WHO ICTRP	NCT00499304	Diagnosing Expiratory Flow Limitation in COPD Patients With the Forced Oscillation Technique Using Linear Regression in the Time Frequency Domain	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00499304	E5
1536	WHO ICTRP	NCT00500318	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 6-Week Clinical Study to Assess the Effect of Inhaled Aclidinium Bromide (LAS34273) 200 ug on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500318	A3
1537	WHO ICTRP	NCT00500461	A Single-Centre, Open-Label, Sequential Ascending Cross Over Study to Examine Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ascending Single Doses, Nominally 10, 30, 70 and 110µg Intravenous Doses and a Single 250µg Oral Dose of GSK233705 in Healthy Volunteers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500461	E5
1538	WHO ICTRP	NCT00500526	Effects of Singing on Dyspnea, Quality of Life and Pulmonary Function Parameters of COPD Patients in Stable Conditions.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500526	A3
1539	WHO ICTRP	NCT00500864	Effects of Acute Intravenous Magnesium Loading on Pulmonary Function Parameters and Maximal Exercise Capacity of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Stable Clinical Conditions.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500864	A3
1540	WHO ICTRP	NCT00501852	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 4 Period Incomplete Block Cross-over, Multi-center, Multiple Dose (7 Days) Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Doses of NVA237 in Patients With Stable COPD, Compared to Seven Days Treatment With Tiotropium (18µg Once Daily, Open Label) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00501852	A3
1541	WHO ICTRP	NCT00504361	Collection of Blood for Gene Expression Study in Individuals With Chronic Lung Diseases (Qatar)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504361	E5
1542	WHO ICTRP	NCT00504439	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504439	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1543	WHO ICTRP	NCT00504738	Evaluation of the Lungs of Individuals With Lung Disease With Segmental Bronchopulmonary Lung Lavage, Bronchial Brushing, and Bronchial Wall Biopsy (Qatar)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504738	E5
1544	WHO ICTRP	NCT00506701	Pilot Study to Investigate the Effect of Tadalafil on Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00506701	E5
1545	WHO ICTRP	NCT00507234	A 6-Week Trial to Compare the Efficacy and Safety of Concomitant Treatment With Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg Twice Daily and Tiotropium 18 Mcg Once Daily to Tiotropium 18 Mcg Once Daily Alone in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00507234	A3
1546	WHO ICTRP	NCT00510510	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-center Study, to Assess the Safety and Tolerability of 28 Days Treatment With NVA237 (100 or 200 µg Once a Day) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00510510	A3
1547	WHO ICTRP	NCT00511290	Measurement of Soluble Factors and Particulate Matter in Induced Sputum and EBC in Inflammatory Diseases of the Lung	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00511290	E5
1548	WHO ICTRP	NCT00512954	A Prospective One Year Study of the Causes, Characteristics, Mechanisms and Kinetics of Exacerbations in Subjects With Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00512954	E5
1549	WHO ICTRP	NCT00512967	The Inflammatory and Antioxidant Status in Pulmonary Sarcoidosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis and COPD: a Potential Role for Antioxidants	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00512967	E5
1550	WHO ICTRP	NCT00515164	Phase 2 Study of the 20 mL Biologic Lung Volume Reduction System (BLVR) in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515164	A3
1551	WHO ICTRP	NCT00515268	A Double Blind, Placebo Controlled, Repeat Dose Study to Compare the Effectiveness of Two Doses of GSK256066 With Placebo in Reducing Lung Inflammation Following Segmental LPS Challenge in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515268	E5
1552	WHO ICTRP	NCT00515502	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515502	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1553	WHO ICTRP	NCT00515606	Noninvasive Positive Pressure Ventilation Using Helium:Oxygen Versus Air:Oxygen in Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515606	A3
1554	WHO ICTRP	NCT00517543	A Randomized, Open Label, 4 Period Crossover Study in Healthy Subjects to Determine the Effect of Particle Size on the Pharmacokinetics of a Single mg Dose of GW856553	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00517543	E5
1555	WHO ICTRP	NCT00517998	Phase 1 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00517998	E2
1556	WHO ICTRP	NCT00519376	A Randomised, Single-dose, Dose Ascending, Double-blind, Placebo Controlled, Four-way, Incomplete Block Crossover Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M With Magnesium Stearate in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00519376	A3
1557	WHO ICTRP	NCT00520429	Transforming Psychotherapy for Chronically Ill Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00520429	A3
1558	WHO ICTRP	NCT00523094	Vibration Response Imaging (VRI) in Patients That Are Candidates for Undergoing Pulmonary Operation Procedure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00523094	E5
1559	WHO ICTRP	NCT00523367	COPD Patients Diagnosed With Gastro Esophageal Reflux Disease Have Decreased Rates of COPD Exacerbations After Treatment With High Dose Proton Pump Inhibitor Therapy (Esomeprazole or Lansoprazole)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00523367	E2
1560	WHO ICTRP	NCT00524095	Bronchiectasis in COPD Patients : Role of Prophylaxis With Inhaled Steroids and Antibiotic on the Natural History of the Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00524095	A3
1561	WHO ICTRP	NCT00525564	Effects of Salmeterol on Walking Capacity in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00525564	A3
1562	WHO ICTRP	NCT00527826	A 12 Month Open-label Randomized Parallel Group Study to Investigate the Influence of Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate Either in Fixed Combination or Separately Via Diskus Inhalers on the Course of the Disease and Frequency of Exacerbations in Subjects With Severe and Very Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00527826	A3
1563	WHO ICTRP	NCT00528944	Single-Breath Measurement Underestimates Ventilatory Volume According to Emphysema Severity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528944	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1564	WHO ICTRP	NCT00528996	A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Comparison Over 24 Weeks of Three Doses (50µg, 100µg, 200µg) of BEA 2180 BR to Tiotropium 5µg, Delivered by the Respimat Inhaler and Placebo in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528996	A3
1565	WHO ICTRP	NCT00530842	Effect of Inhalation of a Free Combination of Tiotropium Once Daily 18 Mcg and Salmeterol Twice Daily 50 Mcg Versus a Fixed Combination of Fluticasone and Salmeterol Twice Daily (500/50 Mcg) on Static Lung Volumes and Exercise Tolerance in COPD Patients (a Randomised, Double-blind, Double Dummy, 16 (2 x 8) Weeks, Crossover Study).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530842	A3
1566	WHO ICTRP	NCT00531050	A Double-blind, Randomized, Cross-over, Placebo-controlled, 2-part Study to Compare the Effect of Exercise and High-dose Salbutamol on Maximal Heart-rate in Patients With COPD Following Therapeutic Doses of Inhaled QAB149 and Salmeterol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00531050	A3
1567	WHO ICTRP	NCT00531791	Effects of Fluticasone/Salmeterol (Advair®) in Outpatients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Acute Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00531791	A3
1568	WHO ICTRP	NCT00532350	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Efficacious Dose of QAT370 Compared to Open-label Tiotropium Bromide Following Once Daily Dosing for 7 Days in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00532350	E5
1569	WHO ICTRP	NCT00532584	Effect of Inhaled Steroids in Combination With a Long Acting Bronchodilator on Gene Expression in the Lungs of Healthy Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00532584	A3
1570	WHO ICTRP	NCT00532805	QUANTitative Chest Computed Tomography UnMasking Emphysema Progression in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00532805	E5
1571	WHO ICTRP	NCT00535366	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, Four-Period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 Mcg Bid, MDI), Ciclesonide (400 Mcg qd, MDI), Ciclesonide (800 Mcg qd, MDI) or Placebo in Free Combination With Open-Label Tiotropium (18 Mcg qd, HandiHaler) and Salmeterol (50 Mcg Bid, Diskus) in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535366	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1572	WHO ICTRP	NCT00538148	A Multicenter, Multinational, Randomized, DB Controlled Study of the Efficacy & Safety of Oral Telithromycin 800 mg Once QD for 5 Days vs Azithromycin in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adult Outpatients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00538148	A3
1573	WHO ICTRP	NCT00538200	A Randomised Trial of Oral Nutritional Supplements Versus Dietary Advice on Clinical Outcomes in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00538200	E2
1574	WHO ICTRP	NCT00539825	A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Crossover, Dose Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK704838 and Tiotropium Bromide	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00539825	E5
1575	WHO ICTRP	NCT00540163	Observational Non-interventional Study to Evaluate Improvement in Physical Function (PF10 Subdomain of SF36) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Exercise-induced Dyspnoea on Treatment With Spiriva (Capsules Containing 18 µg Tiotropium)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540163	E5
1576	WHO ICTRP	NCT00542061	Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of a Monitoring System for Patients With COPD and Asthma With Persistent Obstruction in Primary Care; a Multicentre Randomised Nested Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542061	E2
1577	WHO ICTRP	NCT00542282	Evaluation of Vibration Response Imaging (VRI) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Patients Before and After Bronchodilators	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542282	E5
1578	WHO ICTRP	NCT00542880	A Double-blind, Randomised, Cross-over, Multi-centre Study, to Evaluate Onset of Effect in the Morning in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Symbicort®Turbuhaler® 320/9 µg, Compared With Seretide® Diskus® 50/500 µg, Both Given as One Inhalation Twice Daily for One Week Each.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542880	A3
1579	WHO ICTRP	NCT00542932	The Effects of a Home Exercise Video Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542932	A3
1580	WHO ICTRP	NCT00545311	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Inhaled NVA237 Doses at Four Dose Levels in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00545311	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1581	WHO ICTRP	NCT00545922	Cognitive Behavior Therapy for Anxiety and Depression for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Randomized, Controlled Clinical Trial in an Outpatient Pulmonary Clinic.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00545922	A3
1582	WHO ICTRP	NCT00546299	Ambulatory Gas Usage in Patients With COPD and Exertional Hypoxemia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00546299	E5
1583	WHO ICTRP	NCT00546676	A Canadian Multicenter, Prospective, Open Label, Non-Comparative Study of the Effectiveness and Safety of Oral Telithromycin, 800mg Once Daily in the Treatment of Either Community Acquired Pneumonia or Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Ambulator	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00546676	A3
1584	WHO ICTRP	NCT00547456	Consequences of Nocturnal and Daytime Hypoxemia in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00547456	E5
1585	WHO ICTRP	NCT00549120	A Study to Optimise the Propranolol Block Model for Assessment of the Pharmacological Activity of Bronchodilators in Healthy Volunteers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549120	E5
1586	WHO ICTRP	NCT00549146	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549146	A3
1587	WHO ICTRP	NCT00549445	Effect of Macrolide Treatment on a Novel Pathway of Neutrophilic Inflammation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549445	E5
1588	WHO ICTRP	NCT00549679	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Tolerability of Inhaled GSK256066 in Mild to Moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549679	A3
1589	WHO ICTRP	NCT00550225	A Randomised, Double-blind, Dose Escalating Study in Healthy Volunteers to Assess the Safety, Tolerability, Extra Pulmonary Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Doses of GSK961081 (Succinate Salt)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00550225	E5
1590	WHO ICTRP	NCT00551811	A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, 3-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacodynamics of SB-656933-AAA Following Single Doses in Healthy Adult Subjects Undergoing Ozone Challenge.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00551811	E5
1591	WHO ICTRP	NCT00555022	A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Crossover, Dose Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK1160724 and Tiotropium Bromide	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555022	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1592	WHO ICTRP	NCT00555529	Systemic Endothelial Abnormalities in COPD Measured by Radial Artery Applanation Tonometry (RAAP)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555529	E5
1593	WHO ICTRP	NCT00555607	Longitudinal Assessment of Clinical Course and BIOMarkers in Severe Chronic AIRway Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555607	E2
1594	WHO ICTRP	NCT00556816	COPD-C: COPD Outpatient on Demand Clinic. Study to Determine the Efficacy and Safety of on Demand Outpatient Clinics in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556816	E2
1595	WHO ICTRP	NCT00557115	Early Pulmonary Rehabilitation (PR) Following Hospitalisation For Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00557115	A3
1596	WHO ICTRP	NCT00557466	A Randomized, Multi-Center, Parallel Group, Double Blind, Placebo and Formoterol Controlled 14 Day Dose Ranging Trial of 4 Doses of Indacaterol Delivered Via Twisthaler in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00557466	A3
1597	WHO ICTRP	NCT00558285	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Determine the Effect of QVA149 on Mean 24-hours Heart Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00558285	A3
1598	WHO ICTRP	NCT00559312	A 6-week Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effect of Fluticasone 250µg/Salmeterol 50µg Combination (FSC 250/50) on Exertional Dyspnea in Patients With Symptomatic Mild COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559312	E5
1599	WHO ICTRP	NCT00559910	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Once-Daily Orally Administered PH-797804 (0.5, 3, 6 And 10 MG) In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559910	A3
1600	WHO ICTRP	NCT00560105	A Proof of Principal Randomized Controlled Eight-Week Study of the Safety and Efficacy of the Lung Flute in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A FDA 510(k) Equivalency Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00560105	E5
1601	WHO ICTRP	NCT00561223	The Effect of Iloprost on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561223	E5
1602	WHO ICTRP	NCT00561886	Change of Inspiratory Peak Flow After Bronchial Dilatation on Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561886	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1603	WHO ICTRP	NCT00563381	Effect of Inhalation of Tiotropium Once Daily 18 Mcg Versus Salmeterol Twice Daily 50 Mcg on Time to First Exacerbation in COPD Patients (a Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, One-year Study).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563381	A3
1604	WHO ICTRP	NCT00563641	Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation In Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure-A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563641	A3
1605	WHO ICTRP	NCT00564499	A Scientific Research Program to Evaluate the Efficacy of SYMBICORT® 320/9µg in the Treatment of COPD in Real Life Environment by General Practitioners	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00564499	E5
1606	WHO ICTRP	NCT00564746	An Open Label Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of [14C]SB-681323, Administered as a Single Dose of an Oral Solution to Healthy Adult Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00564746	E5
1607	WHO ICTRP	NCT00565214	Effect of Supplementary Vitamins on Oxidant Gene Expression in the Lungs of Healthy Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00565214	E5
1608	WHO ICTRP	NCT00566839	Randomized Comparison of Thoracoscopic Lung Volume Reduction Surgery Performed by Resectional Surgical Technique Under General Anesthesia or by a Non-Resectional Technique in Awake Patients Under Sole Epidural Anesthesia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00566839	A3
1609	WHO ICTRP	NCT00567996	A 26-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double- Dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00567996	A3
1610	WHO ICTRP	NCT00568100	Effect of Pressure Support Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568100	E5
1611	WHO ICTRP	NCT00568347	Evaluation of the Effects of Varying Doses of Inhaled Corticosteroids on Suppression of Total Exhaled, Bronchial, and Alveolar Nitric Oxide as Markers of Endogenous Inflammation in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568347	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1612	WHO ICTRP	NCT00568503	A Partially Blinded, Single-dose, Cross-over Proof of Concept Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of QAX028 Compared to Open-label Tiotropium Bromide (Positive Control) and Placebo in Mild-to-moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568503	E5
1613	WHO ICTRP	NCT00569270	Simplified Detection of Dynamic Hyperinflation Using Metronome Paced Hyperventilation and the Effect of Tiotropium in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00569270	A3
1614	WHO ICTRP	NCT00569712	A Pilot Comparative Study of the Genomic Molecular and Clinical Profiles of Patients With Lung Cancer, COPD, or Asthma Treated With Symbicort Turbuhaler	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00569712	E5
1615	WHO ICTRP	NCT00570544	Effectiveness of Tiotropium to Maintain Inspiratory Capacity Against Metronome Paced Hyperventilation Induced Dynamic Hyperinflation in COPD Patients With Lung CT Scored Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00570544	A3
1616	WHO ICTRP	NCT00570778	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Determine the Effect of QVA149 on Lung Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00570778	A3
1617	WHO ICTRP	NCT00571428	Modified-blind, Randomized, Multicenter, Single Dose, Two-way Crossover Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution 15 Micrograms Twice A Day Versus 30 Micrograms Once A Day in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00571428	A3
1618	WHO ICTRP	NCT00571792	Evaluation of Airway Gene Expression in COPD and Controlled Populations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00571792	E5
1619	WHO ICTRP	NCT00578968	Cardiac Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Benefits of Bronchodilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00578968	A3
1620	WHO ICTRP	NCT00579046	Erythropoietin Treatment of Anemia Complicating Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Functional Impact During Exertion	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00579046	A3
1621	WHO ICTRP	NCT00581087	Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Phase III Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581087	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1622	WHO ICTRP	NCT00581945	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Exploratory Study to Assess the Safety and Efficacy of Multiple Doses of ACZ885 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581945	A3
1623	WHO ICTRP	NCT00583986	A Study to Determine the Reliability of a Top Mount Actuation Indicator When Used With Levalbuterol Tartrate HFA MDI in Adult and Pediatric Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00583986	A3
1624	WHO ICTRP	NCT00592033	Effect of Ambulatory Oxygen in Normoxaemic COPD Patients Who Desaturate During Exercise. A Randomised Placebo Controlled Trial of Patients Who Participate in Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00592033	A3
1625	WHO ICTRP	NCT00594009	Safety and Efficacy of Venovenous Carbon Dioxide Removal in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00594009	A3
1626	WHO ICTRP	NCT00595114	Ancillary Study of Oxidative Stress and Anti-Inflammatory Lipids in Airway Disease in the MIA (ACRN) and LEUKO (CCRN) Trials	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00595114	E5
1627	WHO ICTRP	NCT00599612	An Open Label Study to Determine the Safety, Tolerability, Excretion Balance and Pharmacokinetics of [¹⁴ C]GW856553, Administered as a Single Dose of an Oral Solution to Healthy Adult Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00599612	E5
1628	WHO ICTRP	NCT00601055	Treating Older Patients With Major Depression and Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00601055	E2
1629	WHO ICTRP	NCT00604500	An Open-Label, Multi-Center, Patient Handling Study of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI With an Integrated Dose Counter in Adolescent and Adult Subjects and Adult With Asthma or COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00604500	A3
1630	WHO ICTRP	NCT00605007	The Impact of Corticosteroid-induced Hyperglycemia on Clinical Outcome (Length of Stay, Disposition, APACHE Score, Need for Ventilatory Support and ICU Admission, Mortality) in Patients With COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00605007	E5
1631	WHO ICTRP	NCT00605540	Three-Years Follow-up of Diagnostic and Prognostic Markers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00605540	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1632	WHO ICTRP	NCT00606684	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 Versus Placebo in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00606684	A3
1633	WHO ICTRP	NCT00608764	Genetic Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00608764	E5
1634	WHO ICTRP	NCT00611520	Symbicort in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00611520	E5
1635	WHO ICTRP	NCT00612976	Symbicort in Chronic Obstruktive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00612976	E5
1636	WHO ICTRP	NCT00613574	RUSSE / Russian Spiriva® Safety & Efficacy Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00613574	A3
1637	WHO ICTRP	NCT00613860	Sequential Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Heterogeneous Lung Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00613860	A3
1638	WHO ICTRP	NCT00614796	A Study Evaluating the Effects of a Structured Lifestyle Intervention on Daily Physical Activity Level of COPD Patients in the First, Second and Third Echelon.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00614796	E2
1639	WHO ICTRP	NCT00614900	Prevalence and Influence of Pulmonary Hypertension in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00614900	E5
1640	WHO ICTRP	NCT00615030	A Phase III Randomized, Double Blind, Double Dummy, Placebo Controlled, Multicenter, 4 Treatments, 3 Period Incomplete Block Crossover Study to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol 300 µg o.d. Dosed in the Evening in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Salmeterol 50 µg b.i.d. as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615030	A3
1641	WHO ICTRP	NCT00615459	A Phase III, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Multicenter, 3-period Incomplete Block, Multidose Crossover Study to Determine the Effect on Lung Function of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Tiotropium (18 µg o.d.) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615459	A3
1642	WHO ICTRP	NCT00615576	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SB-656933 Following 14 Days Repeat Dosing in Healthy Male Smokers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615576	E5
1643	WHO ICTRP	NCT00615992	Effect of Spiriva on the Activities of Daily Living Score Recommended in Austrian COPD Guidelines	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615992	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1644	WHO ICTRP	NCT00618137	Longitudinal Assessment of Clinical and Molecular Pathology of Chronic Obstructive Lung Disease and the Possible Influence of Inert Dusts in Working Volunteers of the Greater Vienna Area	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00618137	E5
1645	WHO ICTRP	NCT00620022	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-period Crossover, Multicenter Study to Assess the Effect of Indacaterol (300 µg o.d.) on Exercise Endurance in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00620022	A3
1646	WHO ICTRP	NCT00620516	Tiotropium 18ug Inhalation Capsule Using a Handihaler® Among Korean COPD Patients: A 30 Day, Open-Label, Post-marketing Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00620516	E5
1647	WHO ICTRP	NCT00621582	Spiriva® 18µg Once Daily in Chinese COPD Patients of Different Disease Severities	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621582	E5
1648	WHO ICTRP	NCT00622635	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 3-period, 14-day Crossover Study to Determine the 24 Hour Lung Function Profile of Indacaterol (300 µg Once Daily [od]) in Patients With Moderate-to-severe COPD, Using Open-label Salmeterol (50 µg Twice Daily [Bis in Die, Bid]) as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00622635	A3
1649	WHO ICTRP	NCT00624377	Safety and Effectiveness of Spiriva® in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients Under the Real Condition of Usual Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00624377	E5
1650	WHO ICTRP	NCT00626522	A Randomised, 4-week, Placebo-controlled, Double-blind, 6 Arm Parallel Group, Dose-finding Clinical Trial, to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Three Different Doses of Formoterol Combined With the Inhaled Anticholinergic Aclidinium Bromide, Aclidinium Bromide Monotherapy and Formoterol Monotherapy All Administrated Once Daily by Inhalation Via Almirall Inhaler in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00626522	A3
1651	WHO ICTRP	NCT00627029	Evaluation of Programs of Coordinated Care and Disease Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627029	E2
1652	WHO ICTRP	NCT00628225	Smoking Cessation in Patients With COPD (SMOCC) in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00628225	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1653	WHO ICTRP	NCT00628862	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-National, Phase III, Efficacy and Safety Study of Inhaled Formoterol 4.5 µg and 9 µg Twice Daily in Japanese and European Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00628862	A3
1654	WHO ICTRP	NCT00628992	Effects of Early Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Under Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Failure in Intensive Care Unit.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00628992	E5
1655	WHO ICTRP	NCT00629239	A 4-week Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of Inhaled AZD4818 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00629239	A3
1656	WHO ICTRP	NCT00630227	Phase 2 Study of the 20 mL Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Homogeneous or Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00630227	A3
1657	WHO ICTRP	NCT00633217	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group 12-Week Comparison of the Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate/Salmeterol Hydrofluoroalkane 134a Metered-Dose-Inhaler 230/42mcg Twice-daily With Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS 250/50mcg Twice-daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633217	A3
1658	WHO ICTRP	NCT00633776	Perforomist Versus Foradil Evaluated by Inspiratory Capacity and HRCT	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633776	A3
1659	WHO ICTRP	NCT00634413	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Efficacy Study of ADC4022 on Markers of Pulmonary Inflammation in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00634413	A3
1660	WHO ICTRP	NCT00636961	An Exploratory, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, 2-way Cross-over Study to Assess the Effect of Repeat-dose Inhaled Indacaterol Maleate (300 µg) on Dynamic and Static Lung Hyperinflation, Subjective Breathlessness and Health Status in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00636961	A3
1661	WHO ICTRP	NCT00637299	Osteopathic Treatment May Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00637299	E5
1662	WHO ICTRP	NCT00638183	Special Survey Long-term Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638183	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1663	WHO ICTRP	NCT00639236	Effectiveness and Safety of Inhaling Hypertonic Saline in the Functional Exercise Capacity of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00639236	A3
1664	WHO ICTRP	NCT00640315	Proof of Concept Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics, Gas Exchange and Lung Function Parameters of a Single-dose of BAY63-2521 IR-tablet in Patients With COPD Associated Pulmonary Hypertension in an Non-randomized, Non-blinded Design	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00640315	A3
1665	WHO ICTRP	NCT00640484	Evaluation of the Effect of 2 Weeks Treatment With CHF 4226 pMDI 2µg and 4µg, Given Once Daily in the Morning, on 24-Hour FEV1 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00640484	A3
1666	WHO ICTRP	NCT00642148	A 12-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Anti-inflammatory Activity, Efficacy and Safety of GW856553 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642148	A3
1667	WHO ICTRP	NCT00642447	Helium:Oxygen Versus Air:Oxygen Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642447	A3
1668	WHO ICTRP	NCT00642616	A Phase 3, Open-label, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety of Technosphere® Insulin Inhalation Powder(TI Inhalation Powder) in Type 1 or Type 2 Diabetic Subjects With Obstructive Pulmonary Disease (Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD]) Over a 12-Month Treatment Period With a 2-Month Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642616	A3
1669	WHO ICTRP	NCT00644449	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Comparative Trial of Azithromycin SR Versus Levofloxacin for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECEB)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00644449	A3
1670	WHO ICTRP	NCT00645086	A Phase III Comparative Efficacy Study of 5 Days of M02-472 Clarithromycin Extended-Release Tablets to 7 Days of Clarithromycin Immediate-Release Tablets for the Treatment of Subjects With Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00645086	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1671	WHO ICTRP	NCT00648245	A Phase 2a, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BIO 11006 Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00648245	A3
1672	WHO ICTRP	NCT00648609	Community Based Self Management of COPD Facilitated by a Palliative Care Team:Impact on Health Care Utilization and QOL	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00648609	E5
1673	WHO ICTRP	NCT00649831	Azithromycin (Zithromax®) 5 Days Versus Amoxicillin-Clavulanic Acid (Augmentin®): Multicentre, Randomised, Open-Label Study To Compare The Clinical Efficacy And Safety Of Azithromycin With Those Of Amoxicillin-Clavulanic Acid In Patients Presenting With An Exacerbation Of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00649831	A3
1674	WHO ICTRP	NCT00650559	Chest Wall Enlargement by Widening Sternotomy in Patients With Severe Emphysema: a Feasibility Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00650559	E2
1675	WHO ICTRP	NCT00655694	A Non Interventional Study to Asses the Utility of Genomic/ Proteomic/ Metabonomic Profiling Approaches to the Classification and Pathological Basis of Inflammatory Lung Disease in Smokers, and ex-Smokers vs. Non-Smokers and Asthmatics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655694	E5
1676	WHO ICTRP	NCT00655954	Osteoprotegerin (OPG) in Induced Sputum as a Novel Biomarker for COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655954	E5
1677	WHO ICTRP	NCT00655993	Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655993	E5
1678	WHO ICTRP	NCT00657293	Arm Training in COPD: Short and Medium Term Effects on Dyspnoea, Health-related Quality of Life, Arm Function and Arm Exercise Capacity.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00657293	E5
1679	WHO ICTRP	NCT00658853	Effective High Aerobic Intensity Interval Training to Improve Maximal Oxygen Uptake in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00658853	E5
1680	WHO ICTRP	NCT00660738	Comparison of Different Functional Tests and Relation With Functional State and Quality of Life in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00660738	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1681	WHO ICTRP	NCT00662792	A Randomised, Double-blind Clinical Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium/Salmeterol 7.5/25 Mcg Inhalation Powder in the Morning Via Tiotropium/Salmeterol HandiHaler, Tiotropium 18 Mcg Inhalation Powder in the Morning Via Spiriva HandiHaler, Salmeterol 50 Mcg MDPI in the Morning and Evening and the Free Combination Tiotropium 18 Mcg Inhalation Powder in the Morning Via Spiriva HandiHaler Plus Salmeterol 50 Mcg MDPI in the Morning and Evening Following Chronic Administration (6-week Treatment Periods) in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662792	A3
1682	WHO ICTRP	NCT00662805	A Pharmacovigilance Study to Evaluate Safety of Seretide 50/500µg Administered Twice Daily Through the Discus Device, for 104 Weeks, to Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662805	E5
1683	WHO ICTRP	NCT00665600	A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Parallel-Group Study of Levalbuterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00665600	A3
1684	WHO ICTRP	NCT00667797	Pharmacoeconomic Outcomes of Levalbuterol and Racemic Albuterol in Inpatients Requiring Nebulization (POLARIS)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00667797	A3
1685	WHO ICTRP	NCT00668408	Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Moderate Chronic Hypoxemia and Chronic Heart Failure (CHF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00668408	A3
1686	WHO ICTRP	NCT00671073	Phase II Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Oglemilast in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00671073	A3
1687	WHO ICTRP	NCT00671151	Molecular Mechanisms of COPD Exacerbations. Effect of Low-Dose Theophylline	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00671151	E5
1688	WHO ICTRP	NCT00671216	A Single Centre, Randomised, Placebo-controlled, Four-way Cross Over Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK233705 and GW642444 as Monotherapies and in Combination in Healthy Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00671216	E5
1689	WHO ICTRP	NCT00672802	A Phase II Safety Study of TAK-375 in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00672802	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1690	WHO ICTRP	NCT00674817	A Randomized, Double-blind, Crossover Study to Investigate the Bronchodilatation Post-inhalation of GSK961081 Alone and With the Addition of Cumulative Doses of Short Acting Bronchodilators (Salbutamol and Ipratropium Bromide) in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00674817	A3
1691	WHO ICTRP	NCT00675376	Lung Transplant for COPD: Outcomes/Technology	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00675376	E5
1692	WHO ICTRP	NCT00675454	Emphysema: Outcomes and Technology Assessment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00675454	E5
1693	WHO ICTRP	NCT00676052	Dose-Ranging Study for GSK233705B Delivered Once Daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00676052	A3
1694	WHO ICTRP	NCT00677560	Impulse Oscillometry and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677560	E5
1695	WHO ICTRP	NCT00677690	Combination of Pulmonary Rehabilitation and Neuromuscular Electrical Stimulation and in COPD Patients: a Randomized Clinical Trial of Efficacy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677690	A3
1696	WHO ICTRP	NCT00677872	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677872	A3
1697	WHO ICTRP	NCT00680056	Randomised Cross-over Study to Compare the Effect of Formoterol Plus Tiotropium Versus Formoterol Monotherapy on Breathlessness, Dynamic Hyperinflation and Exercise Tolerance in Moderate-to-severe Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00680056	A3
1698	WHO ICTRP	NCT00680641	The Effects of Simvastatin in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00680641	A3
1699	WHO ICTRP	NCT00683722	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PROCHYMAL™ (ex Vivo Cultured Adult Human Mesenchymal Stem Cells) Intravenous Infusion for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683722	A3
1700	WHO ICTRP	NCT00684892	A Safety and Feasibility Study of the Chartis System in Subjects With Heterogeneous Emphysema Prior to Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00684892	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1701	WHO ICTRP	NCT00685529	An Open-Label, Randomized, Multiple Dose, 3-Way Crossover Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution and Foradil® (Racemic Formoterol) in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00685529	A3
1702	WHO ICTRP	NCT00685841	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Placebo- and Active-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00685841	A3
1703	WHO ICTRP	NCT00686660	A Multi-Center Study of Rehabilitation to Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00686660	E1
1704	WHO ICTRP	NCT00687349	Improving Patient Outcomes in End-of-Life Care Provided by Physicians and Nurses	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687349	A3
1705	WHO ICTRP	NCT00687700	A Study to Investigate the Relative Pharmacological Activity of Aninhaled B2-agonist/Anticholinergic Dual Pharmacophore Inhealthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687700	E5
1706	WHO ICTRP	NCT00690482	A 4 Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00690482	A3
1707	WHO ICTRP	NCT00690885	Evaluation of Natural Human Interferon Alpha Lozenges in the Treatment of Chronic Cough in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00690885	A3
1708	WHO ICTRP	NCT00691405	A Double-blind, Randomized, Multicenter, Two-part Parallel-group, Dose-ranging Study of Twice-daily and Once-daily (R,R) Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00691405	A3
1709	WHO ICTRP	NCT00692198	Long-term Oxygen Treatment Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00692198	A3
1710	WHO ICTRP	NCT00694902	A Single-centre, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Dose Escalating Cross-over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK610677 and Placebo in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00694902	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1711	WHO ICTRP	NCT00697177	The Prevalence of Gastro-oesophageal Reflux in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchiectasis and the Effects of Medications, Physiotherapy Airway Clearance Techniques and Exercise on Gastro-oesophageal Function.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00697177	A3
1712	WHO ICTRP	NCT00698828	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SUNI1031 for Injection Administered Subcutaneously Twice Daily for 12 Weeks to Subjects Having Cachexia Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00698828	A3
1713	WHO ICTRP	NCT00699699	Assessment of Physical Activity (PF10 Sub Domain of SF-36 Activity Score) and Tolerability in COPD Patients During Treatment With Spiriva® Respimat®	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00699699	E5
1714	WHO ICTRP	NCT00700921	Lovastatin as a Potential Modulator of Apoptosis in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700921	A3
1715	WHO ICTRP	NCT00700934	Management of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated Emphysema. A National Registry.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700934	E5
1716	WHO ICTRP	NCT00701896	Smoking Cessation and the Natural History of HIV-Associated Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00701896	E5
1717	WHO ICTRP	NCT00702078	Randomised Clinical Study on the Effect of Homebased Treatment of Patients With COPD. Improved Cooperation Between Hospital and Primary Healthcare System.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00702078	E2
1718	WHO ICTRP	NCT00702156	Cardioselective Beta-Blockade Using Bisoprolol in Patients With Chronic Heart Failure (CHF) and Coexistent Moderate or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With or Without Significant Reversibility.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00702156	A3
1719	WHO ICTRP	NCT00702910	A Randomised, Single-dose, Dose-ascending, Double-blind, Placebo-controlled, 5-way Crossover Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M in Asthmatic Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00702910	E5
1720	WHO ICTRP	NCT00703391	A 2-week, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Tolerability and Pharmacokinetics of Orally Administered AZD9668 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00703391	A3
1721	WHO ICTRP	NCT00705302	A Randomised Controlled Trial of the Effect of a Patient Education Program for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705302	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1722	WHO ICTRP	NCT00706303	Glasgow Supported Self-Management Randomised Controlled Trial for Patients With Moderate/ Severe COPD - GSuST	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706303	E2
1723	WHO ICTRP	NCT00706602	International Collaborative Effort on Chronic Obstructive Lung Disease: Exacerbation Risk Index Cohorts	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706602	E5
1724	WHO ICTRP	NCT00706914	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, 4-Week Pilot Study to Assess Symptoms in Stable, Moderate to Severe COPD Patients Taking Acclidinium Bromide 200 Mcg Once Daily in Combination With Formoterol Fumarate Once or Twice Daily Versus Formoterol Fumarate Twice Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706914	A3
1725	WHO ICTRP	NCT00707811	Evaluation of ST2 and IL-33 for Risk Stratification and Diagnosis in Patients Presenting to the Emergency Department With Dyspnea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707811	E5
1726	WHO ICTRP	NCT00710463	Evaluation of the Role of Nocturnal Non-Invasive Ventilation in Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00710463	E5
1727	WHO ICTRP	NCT00710541	Non-invasive Ventilation in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Emphysema (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00710541	E2
1728	WHO ICTRP	NCT00711126	A Single-centre, Open-label, Sequential, Dose-ascending Study to Examine Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Intravenous, Inhaled and Oral Doses of GW642444 in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00711126	E5
1729	WHO ICTRP	NCT00711438	Phase II Pilot Pragmatic Single-Blinded Fast Track Randomised Controlled Trial of the Breathlessness Intervention Service Versus Standard Care for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00711438	A3
1730	WHO ICTRP	NCT00716053	Phase 3 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00716053	A3
1731	WHO ICTRP	NCT00720044	Effect of Losartan on Airway Parameters in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00720044	E2
1732	WHO ICTRP	NCT00720226	Efficacy of Losartan in Preventing Progression of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00720226	A3
1733	WHO ICTRP	NCT00722267	Patient Perception of Symptom Variability. A Cross-sectional Study of Patients With Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00722267	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1734	WHO ICTRP	NCT00725309	Specialized Center of Clinically Oriented Research: Alveolar and Airway Mechanisms for COPD: Genetic Determinants: Elastin Quality and Quantity (Project 2)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00725309	E5
1735	WHO ICTRP	NCT00725673	Determination of Risk Factors for Developing Osteoporosis in COPD GOLD II Patients. A Case Control Study to Identify Possible Risk Factors for Developing Osteoporosis in COPD GOLD II Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00725673	E5
1736	WHO ICTRP	NCT00726479	Safety and Efficacy of 4-weeks Treatment of BIBW 2948 BS in Patients With Chronic Obstructive Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726479	A3
1737	WHO ICTRP	NCT00729131	Functional Implications of TNF	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729131	E5
1738	WHO ICTRP	NCT00730067	Sildenafil for COPD-associated Pulmonary Hypertension. A Randomized Double Blinded Placebo Controlled Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00730067	A3
1739	WHO ICTRP	NCT00730301	A Multi-Center, Prospective, Clinical Trial Designed to Study the Efficacy of One-Way Valve Implantation Based on a New Treatment Algorithm in Patients With Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00730301	A3
1740	WHO ICTRP	NCT00731770	TITLE: Double-Blinded, Double-Dummy, Study Comparing Fluticasone-Salmeterol to Placebo in Patients With COPD and Associated Poor Sleep or Daytime Somnolence.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00731770	A3
1741	WHO ICTRP	NCT00731822	Study HZC111348, a Repeat-Dose Study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder Versus Placebo in the Treatment of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00731822	A3
1742	WHO ICTRP	NCT00732472	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ascending, 2-cohort, Parallel Group Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Once-daily Inhaled Doses of GSK573719 Formulated With the Excipient Magnesium Stearate in COPD Subjects for 7 Days	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00732472	A3
1743	WHO ICTRP	NCT00734266	Changes in Leukotrienes During Cardiac Surgery in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00734266	E5
1744	WHO ICTRP	NCT00736268	Telephone-based Intervention for Patients With COPD and Their Caregivers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00736268	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1745	WHO ICTRP	NCT00737698	Is the Anaerobic Quadriceps Muscle Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mediated by Reduced Muscle Concentrations of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Alpha and Delta?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00737698	E5
1746	WHO ICTRP	NCT00739648	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of MP-376 Inhalation Solution Administered for 5 Days Every 28 Days to Prevent Acute Exacerbations in High Risk COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00739648	A3
1747	WHO ICTRP	NCT00740220	Reproducibility of 6 Minute Walk Tests for Oxygen Desaturation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00740220	E5
1748	WHO ICTRP	NCT00740337	Specialized Center of Clinically Oriented Research: Alveolar and Airway Mechanisms of COPD. Airway Determinants: Innate Immune Signaling (Project 4)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00740337	E5
1749	WHO ICTRP	NCT00741767	The Impact of Salmeterol-Fluticasone on Sleep in Patients With COPD (Advair and Quality of Sleep in COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00741767	E5
1750	WHO ICTRP	NCT00741832	The Effects of a Positive Expiratory Pressure (PEP) on Dyspnea and Dynamic Hyperinflation During Exercise in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00741832	E5
1751	WHO ICTRP	NCT00742248	Double Blind, Double Dummy, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Crossover Design Clinical Trial of 12 µg (Single Dose and Repeated Doses) Formoterol Fumarate Administered Via pMDI With HFA-134a Propellant or DPI (Aerolizer™ Inhaler) in Patients With Partially Reversible COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00742248	A3
1752	WHO ICTRP	NCT00744484	A 12 Week Physical Training Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-a Comparison of Water Based and Land Based Group Training	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744484	E5
1753	WHO ICTRP	NCT00744614	Use Of Capnography As Surrogate Measure Of PCO2 In Medical ICU Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744614	E5
1754	WHO ICTRP	NCT00745043	Do Beta-Blockers Affect the Use of Beta-Agonist Inhalers in COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00745043	E5
1755	WHO ICTRP	NCT00749411	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Placebo-controlled, Parallel-group, 4-week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Repeat Inhaled Doses of the Combination of GSK233705 and GW642444 Administered Once-daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00749411	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1756	WHO ICTRP	NCT00752414	Phase 1b, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MP-376 Inhalation Solution Administered for 5 Days to Chronic Bronchitis Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00752414	E5
1757	WHO ICTRP	NCT00752531	Evaluation of Home Automated Telemanagement in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00752531	E2
1758	WHO ICTRP	NCT00754546	Effects of Arformoterol on Exercise Endurance Time and Breathlessness in COPD: Cycle Ergometer vs. Treadmill	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00754546	A3
1759	WHO ICTRP	NCT00756522	Specialized Center of Clinically Oriented Research: Alveolar and Airway Mechanisms for COPD. Detection: Lung Imaging and Profiling (Project 1)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00756522	E5
1760	WHO ICTRP	NCT00757120	SCCOR: Alveolar and Airway Mechanisms for COPD Project 3: Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation and Emphysema Pathogenesis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757120	E5
1761	WHO ICTRP	NCT00758459	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00758459	A3
1762	WHO ICTRP	NCT00758706	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group Multi-centre Phase IIa Study to Assess the Effects on Biomarkers in Induced Sputum, Blood and Urine of AZD1236 Administered as Oral Tablet in Moderate to Severe COPD Patients During a 6 Week Period.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00758706	A3
1763	WHO ICTRP	NCT00763035	Comparison of Dobutamine and Regadenoson Stress CMR	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00763035	A3
1764	WHO ICTRP	NCT00766415	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Evaluate the Histological Changes, Cellularity, Clinical Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00766415	A3
1765	WHO ICTRP	NCT00772733	A Project Ensuring Quality and Cooperation in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00772733	E5
1766	WHO ICTRP	NCT00773786	A Double-Blind, Crossover Study to Assess the Effects of Nebulized Brovana Added to Tiotropium on FEV1, Hyperinflation, and Exercise Endurance Capacity in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00773786	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1767	WHO ICTRP	NCT00774176	Pennsylvania Study of Chronic Obstructive Pulmonary Exacerbations (PA-SCOPE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774176	E5
1768	WHO ICTRP	NCT00774761	A Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Crossover Trial to Assess the Systemic Exposure of Fluticasone Propionate (FP)/Formoterol Fumarate (FF) Fixed-Dose Combination in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774761	A3
1769	WHO ICTRP	NCT00777595	A Randomized, Double Blind, Single Dose, Positive and Placebo Controlled, Crossover Study of the Effects of Inhaled Carmoterol, at the Proposed Therapeutic and Supratherapeutic Doses, on the QTc Intervals in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00777595	E5
1770	WHO ICTRP	NCT00781183	Does Pulmonary Rehabilitation Change The Self-Selected And Maximum Sustainable Walking Speed In Patients With Symptomatic Lung Disease?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00781183	E5
1771	WHO ICTRP	NCT00782210	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 Mcg [2 Actuations of 2.5 Mcg] and 10 Mcg [2 Actuations of 5 Mcg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782210	A3
1772	WHO ICTRP	NCT00782509	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 Mcg [2 Actuations of 2.5 Mcg] and 10 Mcg [2 Actuations of 5 Mcg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782509	A3
1773	WHO ICTRP	NCT00782535	EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF TREATMENT WITH SINGLE DOSES OF CHF 4226 pMDI IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Way Crossover Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782535	A3
1774	WHO ICTRP	NCT00783003	A Single Centre, Randomised, Placebo-controlled, Four-way Cross Over Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK233705 and GW642444 as Monotherapies and in Combination in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783003	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1775	WHO ICTRP	NCT00783107	Clinical Investigation of Aerosol Immunotherapy in COPD: A Phase I Placebo-Controlled Dose Escalation/Deescalation Trial of Aerosol Cyclosporine (CyIS) in Patients With Gold Stage III Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783107	E5
1776	WHO ICTRP	NCT00783250	Effect of Bronchodilators on Respiratory Mechanics in COPD Patients With Poor Reversibility	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783250	A3
1777	WHO ICTRP	NCT00783406	A Phase 2A, Double Blind (3rd Party Open), 4 Way Cross-Over, Placebo Controlled Study To Investigate The Pharmacokinetics, Safety, Toleration And Efficacy Of Single Inhaled Doses Of PF-00610355 In Moderate COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783406	A3
1778	WHO ICTRP	NCT00783991	Investigating the Impact of Mode of Administration on Item Response	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783991	E5
1779	WHO ICTRP	NCT00784095	Outlook: An Intervention to Improve Quality of Life in Serious Illness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784095	E5
1780	WHO ICTRP	NCT00784342	Validation of PROMIS Banks With COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784342	E5
1781	WHO ICTRP	NCT00784550	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ADVAIR DISKUS (Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg Inhalation Powder) BID Plus Spiriva HandiHaler (Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg) QD Versus Spiriva QD Plus Placebo DISKUS BID	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784550	A3
1782	WHO ICTRP	NCT00785239	CryoSpray Ablation(tm)Thoracic Patient Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00785239	E5
1783	WHO ICTRP	NCT00787748	COPD and Cardiovascular Risk in the Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787748	E5
1784	WHO ICTRP	NCT00788645	The Use of a Forecasting System for Predicting Exacerbations of COPD: Effect on Symptoms and Hospitalisation and Relevance of Viral Infections	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00788645	E2
1785	WHO ICTRP	NCT00789100	Evaluation of a Home-Based Telemonitor Service	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00789100	E5
1786	WHO ICTRP	NCT00789997	TNF-alpha Antagonists for Acute Exacerbations of COPD: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00789997	A3
1787	WHO ICTRP	NCT00791505	Antibiotic Comparison Exacerbation COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00791505	A3
1788	WHO ICTRP	NCT00791518	An Evaluation of Lung Function and Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Long-Acting Bronchodilator Monotherapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00791518	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1789	WHO ICTRP	NCT00792805	A Phase III, 26-week Multicenter Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg Once Daily [od]) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00792805	A3
1790	WHO ICTRP	NCT00792974	End-of-Life Fear in Patients With End-Stage Lung Disease: Fears of Death and Dying, Wishes and Needs of Patients With Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00792974	E5
1791	WHO ICTRP	NCT00793676	G Protein Coupled Receptor (GPCR)Signature as Biomarker of Chronic Pulmonary Inflammatory Diseases and of Therapeutic Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00793676	E5
1792	WHO ICTRP	NCT00794157	A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg Once Daily [od]) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00794157	A3
1793	WHO ICTRP	NCT00799305	Correlation of Airflow Limitation and Other Respiratory Characteristics With Radiologic Changes of Lung Structure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00799305	E5
1794	WHO ICTRP	NCT00800072	Evaluation of NOWOX: a Medical Device Developed to Record Duration of Oxygen Use and Respiration Rate in Patients Requiring Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00800072	E5
1795	WHO ICTRP	NCT00801684	Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tropicium Inhalation Powder (TriP) Administered to Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00801684	A3
1796	WHO ICTRP	NCT00806091	Functional Proteomics of Alveolar Macrophages	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00806091	E5
1797	WHO ICTRP	NCT00807469	Acute and Chronic Inflammatory Responses Induced by Smoking in Individuals Being Susceptible and Non-Susceptible for Development of COPD: From Specific Disease Phenotyping Towards Novel Made Therapy (Study 1)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00807469	E5
1798	WHO ICTRP	NCT00807534	Measurement of Exertional Dyspnea in the Primary Care Setting in Patients With COPD, Phase 2: Sensitivity of the Step Test and Shuttle Walk to Detect Improvement in Dyspnea Following Bronchodilation in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00807534	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1799	WHO ICTRP	NCT00808288	A Phase 2b, Parallel Group, Placebo And Active Comparator Controlled Study To Investigate The Safety, Toleration And Efficacy Of 6-Week Once Daily Administration Of Inhaled PF-00610355 Dry Powder In Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00808288	A3
1800	WHO ICTRP	NCT00809120	Investigation of Clinical Tolerance, Cardio-respiratory Response and Muscle Fatigue During Electrostimulation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00809120	E5
1801	WHO ICTRP	NCT00814203	The Ohio State University COPD Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00814203	E5
1802	WHO ICTRP	NCT00816881	Application and Generalization of Flutter Mucus Clearance Device	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00816881	E2
1803	WHO ICTRP	NCT00821093	A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy Study to Assess the Superiority of Indacaterol (150 µg o.d.) Via a SDDPI in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Comparator Delivered Via a DISKUS Inhaler	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00821093	A3
1804	WHO ICTRP	NCT00821418	Assessment of the Safety and the Effect on Patients With COPD of Treatment With PulseHaler™ - a Novel Device for Pulsating Positive Expiratory Pressure Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00821418	E5
1805	WHO ICTRP	NCT00823927	Alveolar Macrophage Proteomics in HIV-associated Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00823927	E5
1806	WHO ICTRP	NCT00824382	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL Delivered by the RespiMat Inhaler in Japanese Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00824382	A3
1807	WHO ICTRP	NCT00825032	Effects of Unsupported Upper Extremity Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00825032	E2
1808	WHO ICTRP	NCT00825578	Comparative Study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction to Evaluate Relative Efficacy in Patients With Non-Upper Lobe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00825578	A3
1809	WHO ICTRP	NCT00826163	Innate Immune Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826163	A3
1810	WHO ICTRP	NCT00826566	Pilot Study to Investigate the Anti-inflammatory Effects of Caffeine in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826566	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1811	WHO ICTRP	NCT00826683	Detection of Circulating Endothelial Progenitor Cells (EPCs) in Peripheral Blood From Non-small Cell Lung Cancer Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826683	A3
1812	WHO ICTRP	NCT00826748	Effect of Inhaled Steroids on Gene Expression in the Lungs of Healthy Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826748	A3
1813	WHO ICTRP	NCT00830427	A Phase IIb Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Parallel Group Study To Investigate The Efficacy And Safety Of PF-00610355 Over 4 Weeks In Moderately Asthmatic Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00830427	E5
1814	WHO ICTRP	NCT00831220	Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00831220	E5
1815	WHO ICTRP	NCT00832611	A Study of the Effect of the ROX Percutaneous Arteriovenous Fistula System (ROX AC1) on Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00832611	A3
1816	WHO ICTRP	NCT00835289	The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fish Oil Pilot Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00835289	A3
1817	WHO ICTRP	NCT00836108	Unsupported Arm Exercise and Breathing Strategy in Patients With Chronic	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00836108	E5
1818	WHO ICTRP	NCT00837629	An Open-label Non-interventional Evaluation of Efficacy of Symbicort® Forte Turbuhaler 320/9 µg (Budesonide / Formoterol) and Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5 µg (Budesonide / Formoterol) in Functional Status Improvement of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00837629	E5
1819	WHO ICTRP	NCT00839735	Trefoil Peptides in Lung Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00839735	E5
1820	WHO ICTRP	NCT00840892	Randomized Controlled Trial to Establish the (Cost-)Effectiveness of an Interdisciplinary Community-Based COPD Management Program Relative to Usual Care.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00840892	E2
1821	WHO ICTRP	NCT00843271	Endothelial Dysfunction, Biomarkers, and Lung Function (MESA LUNG)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00843271	E5
1822	WHO ICTRP	NCT00844116	Efficacy of "On Line" Telematic Spirometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00844116	E5
1823	WHO ICTRP	NCT00845728	Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845728	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1824	WHO ICTRP	NCT00846287	Assessment of Arformoterol for COPD Using Hyperpolarized ³ He MRI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846287	E5
1825	WHO ICTRP	NCT00846573	Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging for Pulmonary Disorders	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846573	E5
1826	WHO ICTRP	NCT00846586	A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846586	A3
1827	WHO ICTRP	NCT00846911	AVANTI - Avelox® in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846911	E5
1828	WHO ICTRP	NCT00848406	An Observational Study to Obtain Normal Values of Inflammatory Variables in Induced Sputum, Exhaled Breath, and Bronchial Biopsies From Healthy Smoking and Non-smoking Individuals	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00848406	E5
1829	WHO ICTRP	NCT00849433	Effects of Smoking on Airway Remodeling and Phenotypic Changes of the Airway Epithelium in Asthma and COPD: Strategies to Restore the Epithelial Barrier, Repair and Steroid Sensitivity.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00849433	E5
1830	WHO ICTRP	NCT00849836	The Study for The Identification of Novel Biomarkers in Chronic Airway Inflammatory Disorders	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00849836	E5
1831	WHO ICTRP	NCT00850863	Acute and Chronic Inflammatory Responses Induced by Smoking in Individuals Being Susceptible and Non-Susceptible for Development of COPD: From Specific Disease Phenotyping Towards Novel Therapy (Study 2).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00850863	E5
1832	WHO ICTRP	NCT00851214	Assessments of Early Hemodynamics in Emergency Department Patients and Evaluation of Trends and Variability in Prediction of Life-saving Interventions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851214	E5
1833	WHO ICTRP	NCT00851370	Exploratory Study of Xolair (Omalizumab) to Improve Outcomes in Patients With COPD and Elevated IgE Levels, and Positive RAST or Skin Prick Tests	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851370	A3
1834	WHO ICTRP	NCT00851695	Vitamin D in Obstructive Lung Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851695	E5
1835	WHO ICTRP	NCT00852020	Safety, Tolerance and Efficacy of an Oral Nutritional Supplement in CHF and COPD Patients. A Randomised, Double-blind and Controlled Pilot Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00852020	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1836	WHO ICTRP	NCT00857038	Doxycycline and Airway Inflammation in COPD: A Randomised Placebo Controlled Trial Studying the Effects of Doxycycline on Airway Inflammation in Patients With Moderate and Severe Stable COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00857038	A3
1837	WHO ICTRP	NCT00857766	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 16-Week Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS® 250/50mcg BID and Placebo on Arterial Stiffness in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00857766	A3
1838	WHO ICTRP	NCT00858520	Serum, Plasma, DNA and Tissue Bank of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Cancer and Smoking Controls.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00858520	E5
1839	WHO ICTRP	NCT00860938	Predictor for an Additional Benefit of Inhaled Corticosteroid in Patients Treated With Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00860938	A3
1840	WHO ICTRP	NCT00862641	A Phase 4, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Tolerance of Regadenoson in Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00862641	A3
1841	WHO ICTRP	NCT00863421	Prevalence, Incidence and Clinical Characteristics of Sleep Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00863421	E5
1842	WHO ICTRP	NCT00863616	Self-Administered High Frequency Chest Wall Oscillation Technique for Mucus Clearance in COPD: An Exploratory Pilot Project Using the SMARTVEST Device	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00863616	E5
1843	WHO ICTRP	NCT00864786	A Double Blind (3rd Party Open), Randomised, Placebo Controlled, Dose Escalating Study To Investigate The Safety, Tolerantion, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Multiple Inhaled Doses Of PF-03635659 In Healthy Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864786	E5
1844	WHO ICTRP	NCT00864812	A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase 4 Study for the Comparison of Efficacy of Tiotropium Plus Salmeterol/ Fluticasone Propionate Compared With Tiotropium Alone in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864812	A3
1845	WHO ICTRP	NCT00864994	COPD: Transition of Systemic Inflammation Into Multiorgan Pathology (Study 3). (De Effecten Van Ontsteking op Skeletspieren Bij COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864994	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1846	WHO ICTRP	NCT00866515	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, 2-way Crossover Drug Interaction Study to Investigate the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects Following Co-administration of GW642444M With Ketoconazole	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00866515	E5
1847	WHO ICTRP	NCT00868231	Efficacy of Acridinium Bromide Administered in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00868231	A3
1848	WHO ICTRP	NCT00869544	Pneumocystis in Pathogenesis of HIV-associated Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00869544	E5
1849	WHO ICTRP	NCT00870246	Influence of Diaphragmatic Mobility on the Exercise Capacity and Dyspnoea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870246	E5
1850	WHO ICTRP	NCT00870857	Prevalence and Pathogenesis of Lung Disease in a Large HIV Cohort-coordinating Center	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870857	E5
1851	WHO ICTRP	NCT00870896	The Effects of Tiotropium on the Cough Reflex in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870896	E5
1852	WHO ICTRP	NCT00871182	A Randomized, Double-blind, Single Dose, Four-period, Six-treatment, Placebo-controlled, Balanced, Incomplete Block, Cross-over, Study of Four Doses of Inhaled PT001 in Patients With Mild to Moderate COPD, Compared to Open Label Tiotropium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871182	A3
1853	WHO ICTRP	NCT00871637	Airway Macrophages and Sputum Milieu in Adult Subjects With Airflow Obstruction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871637	E5
1854	WHO ICTRP	NCT00871962	Long-term Oxygen Treatment (LTOT) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Factors Influencing Survival: Survival Factors in COPD Treated by Long-term Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871962	E5
1855	WHO ICTRP	NCT00874497	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of 50 mg Tetomilast Administered as Oral Tablets in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00874497	A3
1856	WHO ICTRP	NCT00874965	Study of the Benefits of Lower Limb Electrostimulation Training on Muscular Parameters and Minute Ventilation During Exercise in Severe and Deconditioned COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00874965	E5
1857	WHO ICTRP	NCT00875719	Comparing Effectiveness of Oxygen Supplementation From a Portable Concentrator and a Liquid Oxygen Source During Walking Test in COPD Patients With Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00875719	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1858	WHO ICTRP	NCT00876577	VICTOR - Avelox® i.v. in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00876577	E5
1859	WHO ICTRP	NCT00876694	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Efficacy of Indacaterol (300 µg o.d.) Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00876694	A3
1860	WHO ICTRP	NCT00877084	Exacerbation and Training - Study; a Randomized Controlled Study of the Effect of Resistance Training in Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00877084	E5
1861	WHO ICTRP	NCT00877383	A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00877383	A3
1862	WHO ICTRP	NCT00878475	Quantitative Capnometry and Nt-proBNP in Differentiating of Acute Dyspnea in Pre-Hospital Emergency Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00878475	E5
1863	WHO ICTRP	NCT00879008	SYMPROVE III: Health Services Research Study for Treatment of the Moderate and Severe AECB	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879008	E5
1864	WHO ICTRP	NCT00879281	Action Plan to Enhance Self-management and Early Detection of Exacerbations in COPD Patients; A Multicenter RCT (ACZiE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879281	E2
1865	WHO ICTRP	NCT00880490	A Randomized, Double-blind, Five-period, Placebo and Active-controlled, Cross-over, Multi-centre, Study Evaluating Single Administration of Three Doses of Inhaled PT005 in Patients With Moderate-to-Severe COPD, Compared to Open- Label Marketed Formoterol (FORADIL® AEROLIZER®) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880490	A3
1866	WHO ICTRP	NCT00880724	European Post Market Study: A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Performance of the IBV Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880724	E5
1867	WHO ICTRP	NCT00883584	A Phase IIa, Proof of Concept Study to Evaluate the Reduction in Inflammatory Biomarkers and Assess Airway Function Following Administration of IMD-1041 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00883584	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1868	WHO ICTRP	NCT00883701	Granzymes and Perforin at the Onset of COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00883701	E5
1869	WHO ICTRP	NCT00884299	Nutritional Enhancement in COPD: Randomized, Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00884299	E2
1870	WHO ICTRP	NCT00884962	A Dose Ranging Study of the Aeris Polymeric Lung Volume Reduction (PLVR) System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00884962	E5
1871	WHO ICTRP	NCT00884975	Exacerbations and Health Related Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CRECOPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00884975	E5
1872	WHO ICTRP	NCT00886639	Effect Of Oxygen-Supply On The 6-Minute-Walking-Distance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) GOLD Stage III/IV Before And After A Multimodal Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00886639	E5
1873	WHO ICTRP	NCT00887705	Activities of Daily Living (ADL)-Training for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00887705	E5
1874	WHO ICTRP	NCT00888342	A Study of Changes in Blood Gases, Disturbance of Breath During Sleep and Cardiovascular Co-morbidity in Patients With COPD in Different Stages of the Disease, and the Effect of Alcohol, Supplementary Oxygen and Zopiclone on These Changes.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00888342	E2
1875	WHO ICTRP	NCT00889447	Screening Evaluation for Studies of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00889447	E5
1876	WHO ICTRP	NCT00889837	Pulmonary Safety of Staccato® Loxapine for Inhalation in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00889837	E5
1877	WHO ICTRP	NCT00890136	COpd and Domestic Endotoxin (CODE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00890136	E5
1878	WHO ICTRP	NCT00891462	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide at Two Dose Levels (200 µg Twice Daily, 400 µg Twice Daily) vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00891462	A3
1879	WHO ICTRP	NCT00893009	The Effect on Small Airways of Addition of Theophylline as Inducer of Histone Deacilase Activity for Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Treated With Inhaled Steroids and Long Acting Beta Agonists	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00893009	E5
1880	WHO ICTRP	NCT00893685	Elderly Friendly Alarm Handling and Monitoring (DREAMING)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00893685	E2
1881	WHO ICTRP	NCT00894426	Prospective, Observational, Multi-center, Non-interventional Study to Assess Patients Perception in SYmptoms Related to Morning Activity Based on Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00894426	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1882	WHO ICTRP	NCT00896584	May Pulseoximetry During Physical Exercise Predict Hypoxemia in COPD Patients During Air Travel?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00896584	E5
1883	WHO ICTRP	NCT00898859	Role of ADAMs in Epithelial Dysregulation in COPD. Differences Between From Non-Smokers, Healthy Smokers and Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00898859	E5
1884	WHO ICTRP	NCT00900731	A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Blinded, Double-dummy Study to Compare the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg Once Daily [od]) Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler (SDDPI) With Tiotropium (18 µg od) Delivered Via a HandiHaler®, in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00900731	A3
1885	WHO ICTRP	NCT00903955	SCCOR in Host Factors in Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00903955	E5
1886	WHO ICTRP	NCT00904384	Prevalencia, Factores de Riesgo y características patogénicas Diferenciales de EPOC y Enfisema en Pacientes Con infección VIH.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00904384	E5
1887	WHO ICTRP	NCT00908362	Investigator Initiated, Placebo Controlled, Randomized Pilot Trial on the Influence of Fluticasone and Salmeterol on Airway Dendritic Cells (DCs) in Smokers With COPD Stage GOLD 0 or 1.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00908362	E5
1888	WHO ICTRP	NCT00908765	Effects of Aerobe Interval Training and Moderate Continuous Training in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00908765	E5
1889	WHO ICTRP	NCT00909779	A Large Simple Safety Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00909779	A3
1890	WHO ICTRP	NCT00911651	Open, Randomized, Two-Way Crossover, Pilot Study to Assess the Effect of Salbutamol in Comparison With Ipratropium Bromide on Central and Peripheral Airway Dimensions in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00911651	A3
1891	WHO ICTRP	NCT00911794	Pulmonary Therapy and Supplemental Written Disclosure Therapy for Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00911794	E2
1892	WHO ICTRP	NCT00914264	The Continuous Positive Airway Pressure Effects on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Obstructive Sleep Apnea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914264	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1893	WHO ICTRP	NCT00914433	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability, the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single-ascending and Repeated Doses of Inhaled TPI 1100 in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914433	E5
1894	WHO ICTRP	NCT00914810	Effect of Supplemental Vitamin D on Skeletal Muscle Function in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914810	A3
1895	WHO ICTRP	NCT00916799	VISN 23 COPD Case Management Using Home Telehealth Equipment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00916799	E5
1896	WHO ICTRP	NCT00917150	A Phase 2, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-arm, Dose-comparison Trial of OPC-6535 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00917150	A3
1897	WHO ICTRP	NCT00918905	KOL-Fyn - an Explorative Study With Telemedicine in COPD Patients at Home	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00918905	E5
1898	WHO ICTRP	NCT00920127	An Investigation of the Safety and Efficacy of Oral AKL1 in Patients Diagnosed With Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920127	A3
1899	WHO ICTRP	NCT00920348	The Canadian Cohort Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920348	E5
1900	WHO ICTRP	NCT00920660	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-way Crossover Study to Assess the Effects of Single Oral Doses of SRT2104 and Prednisolone on Biomarkers in Blood in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920660	E5
1901	WHO ICTRP	NCT00921921	Does Extra-fine HFA-BDP Suppress Small Airways Inflammation in COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00921921	A3
1902	WHO ICTRP	NCT00922051	Acute Effects of Acu-TENS on FEV1 and Blood β -Endorphin Level in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922051	E2
1903	WHO ICTRP	NCT00922545	Evaluation of a Combined Strategy Addressed to Practitioners and COPD Patients: Information Feed-back and Health Education, to Improve Clinical Control and Quality of Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922545	E5
1904	WHO ICTRP	NCT00925171	The Effects of Maintenance Schedules Following Pulmonary Rehabilitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00925171	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1905	WHO ICTRP	NCT00928746	ATROVENT HFA Actuation Indicator Open-Label Study in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928746	A3
1906	WHO ICTRP	NCT00929110	A 52-week Treatment, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, With Open-label Tiotropium, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929110	A3
1907	WHO ICTRP	NCT00929708	A 4-week, Phase-II, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel-group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Tolerability/Safety of Inhaled AZD3199 Once Daily Compared to 9 µg Formoterol Bid and Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929708	A3
1908	WHO ICTRP	NCT00929734	Effect of ROsuvastatin Therapy on Peripheral Vasodilator Function, Inflammatory Markers and Pulmonary Function in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929734	A3
1909	WHO ICTRP	NCT00929851	a 48-week, Double Blind, Randomized, Multinational, Multicentre, "Fixed Combination" Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Versus Formoterol in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929851	A3
1910	WHO ICTRP	NCT00931385	Characterisation of 24-hour FEV1-time Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil Iin Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00931385	A3
1911	WHO ICTRP	NCT00932646	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932646	A3
1912	WHO ICTRP	NCT00932711	Limited Intervention in Low Risk(Tier 3) COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932711	E2
1913	WHO ICTRP	NCT00932802	GIANT - Greatest International Antiinfective Trial With Avelox®	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932802	E5
1914	WHO ICTRP	NCT00935181	Respiratory Muscle Stretching in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Submitted a Pulmonary Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00935181	A3
1915	WHO ICTRP	NCT00939146	Outlook: An Intervention to Improve Quality of Life in Serious Illness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00939146	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1916	WHO ICTRP	NCT00939211	A Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Randomised, Multi-centre, 5-way Cross-over, Single-dose Study to Investigate the Local and Systemic Effects of Inhaled AZD9164 Compared to Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00939211	A3
1917	WHO ICTRP	NCT00944437	Noninvasive Ventilation For Postoperative Acute Respiratory Failure: Comparison of Conventional Helmet With a Novel Full-Face Mask.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00944437	E5
1918	WHO ICTRP	NCT00948623	Physical Activity Counseling During Pulmonary Rehabilitation: Does it Improve Daily Physical Activity Levels	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00948623	E2
1919	WHO ICTRP	NCT00949975	A 12-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Dose Range Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AZD9668 Administered Orally at 3 Dose Levels to Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment With Tiotropium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00949975	A3
1920	WHO ICTRP	NCT00950807	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00950807	A3
1921	WHO ICTRP	NCT00951782	Deep High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Smoking Cessation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00951782	A3
1922	WHO ICTRP	NCT00952861	Antibiotic Treatment of Patients Admitted to Hospital With Acute Exacerbation of COPD. Effect of 1 Day of Antibiotic Therapy Compared to 6 Days of Therapy in Patients Who Are Stable After 24 Hours	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952861	A3
1923	WHO ICTRP	NCT00958919	The Role of Endorphins in the Perception of Dyspnea With Resistive Loading in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00958919	E5
1924	WHO ICTRP	NCT00959855	Long-term Evaluation of Activity and Health Status Pre and Post Pulmonary Rehabilitation - A Multi-Centred Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959855	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1925	WHO ICTRP	NCT00961038	Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability, the Pulmonary Deposition and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD II - III), Following Inhalation of Ciprofloxacin PulmoSphere® Inhalation Powder	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00961038	E5
1926	WHO ICTRP	NCT00962078	Effects of a Complex Pulmonary Rehabilitation Program on Patients With End Stage Lung Diseases Undergoing Evaluation for Lung Transplantation (Pre-LTx)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962078	E5
1927	WHO ICTRP	NCT00962455	Feedback Reports and E-learning to Support Spirometry Test Performance in Dutch Family Practices	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962455	A3
1928	WHO ICTRP	NCT00962468	The European Quality of Care Pathways Study: The Impact of a Care Pathway for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) : an International Cluster Randomized Controlled Trial."	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962468	E2
1929	WHO ICTRP	NCT00962481	A Double-blind, Placebo Controlled, Randomized, Cross-over, Phase IIa Study to Evaluate the Effect of Bimosiamose on Ozone Induced Sputum Neutrophilia in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962481	A3
1930	WHO ICTRP	NCT00964405	Phase I Study of GSK233705 - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, 2-parts Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Repeat Inhaled Doses of GSK233705 From a Novel Dry Powder Device in Healthy Japanese Male Subjects -	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00964405	E5
1931	WHO ICTRP	NCT00965029	Spirometry in Mechanically Ventilated COPD Patients: Correlation of Lung Function Tests to Successful Weaning From Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00965029	E5
1932	WHO ICTRP	NCT00966459	Computed Tomography (CT) and Lung Function Data Collection for Computational Fluid Dynamics (CFD) in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00966459	E5
1933	WHO ICTRP	NCT00969605	Adaptive Support Ventilation for Faster Weaning in COPD: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969605	A3
1934	WHO ICTRP	NCT00969904	Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-way Crossover, Pilot Study to Assess the Effect of High Dose N-acetylcysteine on Small Airways and on Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969904	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1935	WHO ICTRP	NCT00970268	A Long-term, Randomized, Double-blind Extension Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Aclidinium Bromide at Two Dose Levels When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00970268	A3
1936	WHO ICTRP	NCT00971490	Effects of a 4-week Acu-Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (Acu-TENS) Program on Subjects With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00971490	E5
1937	WHO ICTRP	NCT00972140	A 3-month, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Multinational, Multicenter, 2-arm Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Formoterol-HFA pMDI 12µg Twice Daily and Formoterol-DPI 12µg Twice Daily, in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972140	A3
1938	WHO ICTRP	NCT00972868	Use of a Novel Unidirectional Face Mask During Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972868	E5
1939	WHO ICTRP	NCT00974064	The Natural History of Gene Expression in Lung Cells of Non-Smokers, Smokers, and Ex-Smokers in Health and Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974064	E5
1940	WHO ICTRP	NCT00974142	A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Protocol of Oral Cyclosporine in Patients With Advanced Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974142	A3
1941	WHO ICTRP	NCT00974220	Effect of Inhaled Nebulized Fentanyl on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974220	E5
1942	WHO ICTRP	NCT00974246	The Effect of Advair Diskus Treatment on Depression in Nursing Home Residents With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974246	A3
1943	WHO ICTRP	NCT00974805	An Investigation Into the Mechanisms of Action of a Combined Long Acting Beta Agonist/Inhaled Corticosteroid (Seretide 500 Accuhaler) on the Bacterial Colonisation, Immunology and Inflammation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974805	A3
1944	WHO ICTRP	NCT00975403	Pathophysiological Mechanisms of Dyspnea and Activity-Limitation in Mild COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00975403	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1945	WHO ICTRP	NCT00976144	A Single Centre, Randomised, Placebo-controlled, Four-way Crossover Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK573719 and GW642444 as Monotherapies and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00976144	E5
1946	WHO ICTRP	NCT00978744	Evaluation of a Regional Electronic Health Information Exchange's Clinical Health Record	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00978744	E5
1947	WHO ICTRP	NCT00981851	A Hazardous Combination of Cigarette Smoking and Bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00981851	E5
1948	WHO ICTRP	NCT00981994	Development, Implementation, and Evaluation of Novel Strategies to Reduce Inappropriate Antimicrobial Use in Community and Healthcare Settings	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00981994	E5
1949	WHO ICTRP	NCT00982384	Comprehensive Disease Management Program in COPD Patients in the Community: Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00982384	E2
1950	WHO ICTRP	NCT00982891	Palliation of Dyspnea in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Understanding Patients' and Caregivers' Experiences of Opioid Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00982891	A3
1951	WHO ICTRP	NCT00984659	Validation of a New Shortness of Breath With Daily Activities Questionnaire in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00984659	A3
1952	WHO ICTRP	NCT00984906	Inspiratory Flow Parameters and Device Handling With Empty Device-metered Dry Powder Inhalers, Easyhaler and Turbuhaler; an Open, Randomised, Multi Centre Study in Patients With Asthma or COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00984906	E5
1953	WHO ICTRP	NCT00985244	Influence of Macrolide Maintenance Therapy and Bacterial Colonisation on Exacerbation Frequency and Progression of COPD, a Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00985244	E2
1954	WHO ICTRP	NCT00989456	Structured Patient Education in Combination With Physical Exercise as Part of the Integrated Care to Chronically Ill Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Heart Failure and Stroke. A Randomized Controlled Intervention Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00989456	E2
1955	WHO ICTRP	NCT00990119	Vapotherm High Flow Therapy Via Nasal Cannula to Treat Respiratory Insufficiency in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00990119	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1956	WHO ICTRP	NCT00990132	Randomised Controlled Trial of Home Mechanical Ventilation in Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Post Acute Hypercapnic Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00990132	A3
1957	WHO ICTRP	NCT00992498	Effectiveness of Rehabilitation in COPD Outpatients With Comorbidities	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00992498	E5
1958	WHO ICTRP	NCT00992680	A Prospective, Randomized, Multicenter, Open Label, Pilot Study to Evaluate the ROX Anastomotic Coupler System in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00992680	A3
1959	WHO ICTRP	NCT00993707	A Phase 2a, Ascending Dose, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of CTX-100 (Formerly ETX-100) Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00993707	A3
1960	WHO ICTRP	NCT00994552	A Pilot Study: Comparing Physiological Parameters and Outcome Variables Using Pressure Support Ventilation Versus Pressure Controlled Ventilation in Patients With Chronic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994552	A3
1961	WHO ICTRP	NCT00994604	The Effects of Broccoli Sprout Extract on Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994604	E5
1962	WHO ICTRP	NCT00995475	A Proof of Concept Study to Evaluate the Dose Response for the Systemic Benefit Risk Ratio of Inhaled Fluticasone Propionate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00995475	A3
1963	WHO ICTRP	NCT00995852	Unilateral vs. Bilateral IBV Placement	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00995852	A3
1964	WHO ICTRP	NCT00996697	A Proof Of Concept Study To Evaluate Tiotropium as Add-on Therapy to Inhaled Budesonide/Formoterol Combination in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00996697	A3
1965	WHO ICTRP	NCT00999024	Reflectometric Measurement of Retinal Oxygen Saturation in Patients With COPD Grade IV and Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00999024	E5
1966	WHO ICTRP	NCT01001494	Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide at Two Dose Levels vs Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01001494	A3
1967	WHO ICTRP	NCT01006135	Spiriva Observational Study Measuring Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Routine Medical Practice in Central & Eastern European Region	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006135	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1968	WHO ICTRP	NCT01006200	Factors to Obstructive Granulation Tissue Formation After Ultraflex Stenting in Benign Tracheal Narrowing	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006200	E5
1969	WHO ICTRP	NCT01007734	Factors Determining Quality of Life Related to Respiratory Status According to Gender of COPD Patients Followed by a Pneumologist	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01007734	E5
1970	WHO ICTRP	NCT01007903	Tai Chi Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01007903	E5
1971	WHO ICTRP	NCT01009099	Reducing Dynamic Hyperinflation Through Breathing Retraining	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009099	A3
1972	WHO ICTRP	NCT01009424	A Multi-center, Placebo-controlled, Double Blind Multiple-ascending Dose Study in a Leapfrog Design to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of RO5024118 Following Repeated Inhalation in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009424	E5
1973	WHO ICTRP	NCT01009463	HZC102871: A 52-week Efficacy and Safety Study to Compare the Effect of Three Dosage Strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder With GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009463	A3
1974	WHO ICTRP	NCT01010178	Combination of Approved Drug in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01010178	A3
1975	WHO ICTRP	NCT01013142	A Phase I Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MN-221 When Administered Intravenously to Subjects With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013142	E5
1976	WHO ICTRP	NCT01013922	A Descriptive Study to Explore Certain Characteristics of Patients at Risk for COPD in a Primary Care Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013922	E5
1977	WHO ICTRP	NCT01013948	Prevalence of Chronic Airway Onstruction in a Subject Population With a History of Cigarette Smoking in a Primary Care Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013948	E5
1978	WHO ICTRP	NCT01013974	Phase I Study of GSK573719 -A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Ascending, Single and Repeat Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Inhaled Dose of GSK573719 From a Novel Dry Powder Device in Healthy Japanese Male Subjects -	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013974	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1979	WHO ICTRP	NCT01014884	Coventry Outcomes Study of Seniors: A Dual-arm, Controlled, Randomized, Comparative Effectiveness Study to Evaluate the Effect of a Multidisciplinary Team's Intervention Versus Usual Care on the Incidence of Nonelective Hospitalizations in a Medicare Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014884	E2
1980	WHO ICTRP	NCT01016587	Symptom Clusters and Immune Markers in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01016587	E5
1981	WHO ICTRP	NCT01016951	A Phase I, Multi Centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of AZD9164 Given Once Daily as Inhaled Formulation Via Turbuhaler for 13 Days in Healthy Male and Female Subjects and in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01016951	E5
1982	WHO ICTRP	NCT01017952	HZC102970: A 52-week Efficacy and Safety Study to Compare the Effect of Three Dosage Strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder With GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01017952	A3
1983	WHO ICTRP	NCT01019538	COPD and Air Travel: Oxygen Equipment and Pre-flight Titration of Supplemental Oxygen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01019538	E5
1984	WHO ICTRP	NCT01019694	Patient Acceptability of Ipratropium Bromide/Albuteroll Delivered by the Respimat® Inhaler in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01019694	A3
1985	WHO ICTRP	NCT01020344	Randomized Controlled Trial on the Cardiovascular Effects of Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01020344	E2
1986	WHO ICTRP	NCT01021202	Early vs. Late Percutaneous Dilation Tracheostomy in Mechanically Ventilated Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01021202	E5
1987	WHO ICTRP	NCT01021891	A Phase 1b, Single-Dose, Open-Label, Parallel, Controlled Pharmacology Trial of Inhaled Technosphere®/Insulin in Non-Diabetic Subjects With COPD Versus Matched Non-Diabetic Subjects Without COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01021891	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1988	WHO ICTRP	NCT01023516	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 60mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily to Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment With Budesonide/Formoterol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01023516	A3
1989	WHO ICTRP	NCT01026207	Validation of a Portable Monitoring Device for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01026207	E5
1990	WHO ICTRP	NCT01027338	Tai Chi Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01027338	E5
1991	WHO ICTRP	NCT01030965	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-daily Over 28 Days in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01030965	A3
1992	WHO ICTRP	NCT01033175	The Clinical Impact of Anemia of Chronic Disease on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033175	E5
1993	WHO ICTRP	NCT01033266	Effect of Nasal CPAP on Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Overlap Syndrome	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033266	E2
1994	WHO ICTRP	NCT01033487	A Phase 2A, Double Blind, Placebo-Controlled, Single Dose, 5-Way Crossover Study Assessing The Pharmacodynamic, Pharmacokinetic And Safety Profiles Of Oral Inhaled PF-03635659 In Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033487	A3
1995	WHO ICTRP	NCT01033669	A Randomized Cross-Over Study Investigating The Inhalation Profiles Of Four Dry Powder Inhalation Devices In Subjects With Asthma And Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033669	A3
1996	WHO ICTRP	NCT01033799	Effect of the Consumption of a Fermented Milk on Common Infections in Shift-workers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033799	E5
1997	WHO ICTRP	NCT01034982	A Phase I Open-label, Single-centre, Two Cohort Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability After Oral Administration of AZD9668 Free Base Dosed as a Suspension Compared to AZD9669 Tosylate Salt Dosed as a Tablet	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01034982	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1998	WHO ICTRP	NCT01035411	An Open-label, Single-centre, 3-way Single Dose Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability After Oral Administration of a Tablet Variant of AZD9668 Compared to AZD9668 Tablets and to Further Investigate the Safety and Tolerability of AZD9668 in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01035411	E5
1999	WHO ICTRP	NCT01036763	Assessment of COPD Therapy From the Physicians Perspective Using Tiotropium as an Example	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01036763	E5
2000	WHO ICTRP	NCT01037387	Effect of the Noninvasive Mechanical Ventilation on the Daily Physical Activity and the Inflammatory Biomarkers in Stable Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01037387	A3
2001	WHO ICTRP	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01039675	A3
2002	WHO ICTRP	NCT01041586	US Pilot Safety and Feasibility Study of Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) for Lung Volume Reduction in Patients With Heterogeneous Emphysema With Upper Lobe Predominance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01041586	E2
2003	WHO ICTRP	NCT01042080	Effect of Mechanical Ventilation With NAVA and PSV on Inspiratory Muscle Workload and Synchrony in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01042080	E5
2004	WHO ICTRP	NCT01043601	A Phase IIb, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose, Four-period, Cross-over Study of Two Doses of Formoterol Fumarate MDI (PT005; 7.2 and 9.6 µg Ex-actuator), Administered Twice Daily for 1 Week in Patients With Moderate to Very Severe COPD, Compared to Open Label Marketed Formoterol Fumarate Inhalation Powder (Foradil® Aerolizer®, 12 µg) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043601	A3
2005	WHO ICTRP	NCT01044290	Outlook: An Intervention to Improve Quality of Life in Serious Illness Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044290	E5
2006	WHO ICTRP	NCT01044459	A Long-Term, Randomized, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Aclidinium Bromide At Two Dosage Levels When Administered to Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044459	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2007	WHO ICTRP	NCT01044628	Multi-Center Randomized Placebo-controlled Trial of Nocturnal Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The International Nocturnal Oxygen (INOX) Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044628	E2
2008	WHO ICTRP	NCT01044927	Phase 3 Clinical Trial Studying the Efficacy of a Proactive Integrated Approach to Care in Patients With Advanced COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044927	A3
2009	WHO ICTRP	NCT01045161	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of 2 Doses of Aclidinium Bromide Compared With Placebo for 12 Weeks in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Followed by a 40-Week Evaluation of the Higher Aclidinium Bromide Dose	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01045161	A3
2010	WHO ICTRP	NCT01045213	Phase 3 Study of the Efficacy of Proactive Integrated Care in Advanced COPD Patients Located in Areas With High COPD-related Mortality	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01045213	A3
2011	WHO ICTRP	NCT01046825	Mature B-Cell Lymphoma And Leukemia Study III	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01046825	E5
2012	WHO ICTRP	NCT01047553	An Open Phase III, Multi-centre 52-week, Parallel-group Study Evaluating the Safety and Efficacy of Formoterol 18 µg Daily Dose Compared With Standard COPD Treatment, in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01047553	A3
2013	WHO ICTRP	NCT01048333	A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind (Double-dummy Technique), Crossover, Multi-centre Study, to Evaluate Onset of Effect in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Formoterol Turbuhaler® 9 µg, Compared With Serevent® Diskus® 50 µg.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01048333	A3
2014	WHO ICTRP	NCT01049360	Efficacy and Safety Study of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo All Administered Twice Daily (BID) to Patients With Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01049360	A3
2015	WHO ICTRP	NCT01050465	MedlinePlus Health Prescriptions: Developing a Pragmatic Approach for Clinic Use	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01050465	E2
2016	WHO ICTRP	NCT01051258	A Study of the AeriSeal System for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01051258	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2017	WHO ICTRP	NCT01052298	Randomized, Single-blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability, the Pulmonary Deposition and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Patients With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD I - II), Following Inhalation of Ciprofloxacin PulmoSphere Inhalation Powder.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01052298	E5
2018	WHO ICTRP	NCT01053988	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Placebo in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01053988	A3
2019	WHO ICTRP	NCT01054170	A 12-week, Phase II, Double-blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Effect of 60mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily on Structural Changes in the Airways by Multi-Slice Computed Tomography in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01054170	A3
2020	WHO ICTRP	NCT01054885	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Placebo in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01054885	A3
2021	WHO ICTRP	NCT01055405	Phase IV Study on the Effects of Sildenafil in Combination With Pulmonary Rehabilitation Program on Exercise Tolerance in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01055405	A3
2022	WHO ICTRP	NCT01056081	Inspiratory Muscle Training for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing a Pulmonary Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01056081	A3
2023	WHO ICTRP	NCT01057797	Nurse Managed Upper Body Strength Training in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01057797	A3
2024	WHO ICTRP	NCT01058213	Nurse Managed Sequential Resistance Then Aerobic Training in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058213	A3
2025	WHO ICTRP	NCT01058486	Multicomponent Intervention to Decrease COPD-related Hospitalizations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058486	A3
2026	WHO ICTRP	NCT01058499	Mindfulness Based Stress Reduction in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058499	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2027	WHO ICTRP	NCT01061671	Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial of SimvaSTATin in the Prevention of COPD Exacerbations (STATCOPE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01061671	A3
2028	WHO ICTRP	NCT01061970	Efficacy and Safety of Fispemifene in the Treatment of Hypogonadal Men With Chronic Obstructive Pulmonary Disease That Are on Oral Glucocorticoid Therapy: A 4-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01061970	A3
2029	WHO ICTRP	NCT01067248	Patho-physiology of Osteoporosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01067248	E5
2030	WHO ICTRP	NCT01068145	Randomized, Double-Blind, Multiple-Dose, Placebo-Controlled, Incomplete Crossover, Two-Part Study to Evaluate the Dose Response of SCH 527123 on Sputum Neutrophilia Following Ozone Challenge in Healthy Subjects and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068145	E5
2031	WHO ICTRP	NCT01068184	A Phase I, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Part Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Oral Doses of AZD6553 in Healthy Volunteers (Parts A and B) and Patients (Part C) With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068184	E5
2032	WHO ICTRP	NCT01068600	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068600	A3
2033	WHO ICTRP	NCT01068613	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Three Period Incomplete Cross-over Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Multiple Daily Doses of QAX028 as Compared to Tiotropium Bromide (Positive Control) and Placebo in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068613	A3
2034	WHO ICTRP	NCT01069289	A Phase III, 12-week, Double-blind, Randomised, Parallel-group, Active-controlled, Multinational, Efficacy and Safety Study of Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg 2 Inhalations Bid Compared to Oxis® Turbuhaler 4.5 µg 2 Inhalations Bid in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01069289	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2035	WHO ICTRP	NCT01070784	An Open-label Phase III, Multi-centre 52-week , Parallel-group Study Evaluating the Safety and Efficacy of Symbicort Turbuhaler 320/9 Twice Daily Compared With Standard Treatment in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01070784	A3
2036	WHO ICTRP	NCT01071161	Phase III (c) The Effect of Azithromycin in Patients With COPD and Chronic Productive Cough	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071161	A3
2037	WHO ICTRP	NCT01072149	A Three-way Incomplete Block Crossover Study to Investigate the 24-hour Pulmonary Function of Three Dosage Strengths of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder vs. Placebo, in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072149	A3
2038	WHO ICTRP	NCT01072292	Nurse Managed Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072292	E5
2039	WHO ICTRP	NCT01072396	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 6-week, Crossover Study to Examine the Effects of Tiotropium (Spiriva® HandiHaler®, 18 µg Once Daily) on Dynamic Hyperinflation and Physical Exercise Capacity in Patients With Early Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072396	A3
2040	WHO ICTRP	NCT01072422	Smoking Cessation in Primary Health Care Patients With Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072422	E5
2041	WHO ICTRP	NCT01072448	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072448	A3
2042	WHO ICTRP	NCT01072942	Randomized, Single-blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pulmonary Deposition, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ciprofloxacin in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD; GOLD II-III), Following Multiple Inhalation of Ciprofloxacin PulmoSphere Inhalation Powder	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072942	E1
2043	WHO ICTRP	NCT01074515	Depression and Functional Outcomes in COPD: Impact of Genetics and Inflammation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074515	E5
2044	WHO ICTRP	NCT01077102	Eccentric Training as Novel Rehabilitation for COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01077102	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2045	WHO ICTRP	NCT01078623	Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Two Doses of Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo All Administered Twice Daily in Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01078623	A3
2046	WHO ICTRP	NCT01078792	Prognostic Value of Prothrombin Fragments 1+2 for Pulmonary Embolism Incidence	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01078792	E5
2047	WHO ICTRP	NCT01079221	Effects of Knee-extensor Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01079221	E5
2048	WHO ICTRP	NCT01080924	Demonstration of Broncholytic Effects in Subjects With Obstructive Airway Diseases by Low Frequency Ultrasound	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080924	E5
2049	WHO ICTRP	NCT01083238	A Phase I, Two-part Study to Investigate the Effects of Food on the PK, Safety and Tolerability of a Single Oral Dose of AZD5069 (120 mg) in Healthy Adult Volunteers (Part A) and to Compare the PK of AZD5069 in Adult and Elderly Healthy Volunteers (Part B)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01083238	E5
2050	WHO ICTRP	NCT01085045	A Randomized, Double-Blind (Test Products and Placebo), Chronic Dosing (7 Days), Four-Period, Eight-Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross-Over, Multi-Center Study to Assess Efficacy and Safety of Two Doses of PT003, Two Doses of PT005 and One Dose of PT001 in Patients With Moderate to Very Severe COPD, Compared With Foradil® Aerolizer® (12 µg, Open-Label) and Spiriva® Handihaler® (18 µg, Open-Label) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01085045	A3
2051	WHO ICTRP	NCT01088633	Characterization of Aerosol Generation and Transport in the Human Lung of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01088633	E5
2052	WHO ICTRP	NCT01089127	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Doses of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01089127	A3
2053	WHO ICTRP	NCT01090544	Transnasal Insufflation for Patients With COPD GOLD IV and Hypercapnia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090544	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2054	WHO ICTRP	NCT01090986	Prediction of Home Mechanical Ventilation Effectiveness by Means of Non-controlled Air Leaks Estimation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090986	E5
2055	WHO ICTRP	NCT01090999	Long - Term Respiratory Rehabilitation Programs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Study of Cost-Effectiveness.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090999	E2
2056	WHO ICTRP	NCT01091493	Utility of Antibiotic Treatment in Acute Non-purulent Exacerbations of COPD: a Double Blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial of Security and Efficacy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01091493	A3
2057	WHO ICTRP	NCT01091623	Effects of Strength Training in Combination With Endurance Training on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01091623	E5
2058	WHO ICTRP	NCT01095978	Evaluation of the Treatment With Klacid SR in Patients With Acute Tracheitis, Tracheobronchitis and Bronchitis, Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis and Mild Community-acquired Pneumonia in Common Clinical Practice in Ukraine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01095978	E5
2059	WHO ICTRP	NCT01096173	Determination of the in Vitro Effects of CALM on COPD Sputum	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01096173	E5
2060	WHO ICTRP	NCT01096303	Effects of Marihuana Smoking on Pulmonary Function in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01096303	E5
2061	WHO ICTRP	NCT01098916	The RAD-HOME Project: a Randomized Pilot Study of a Domiciliary Teleradiology Program for Frail Elderly Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098916	E2
2062	WHO ICTRP	NCT01099410	Apoptotic Cell Ingestion by Normal Human Alveolar Macrophages	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01099410	E5
2063	WHO ICTRP	NCT01101126	Disease Management Program for Chronic Obstructive Pulmonary Diseases in Maccabi Health Services	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101126	E2
2064	WHO ICTRP	NCT01101282	Does the Addition of Positive Expiratory Pressure (PEP) Mask Therapy to Usual Medical Care Improve Patients' Symptoms, Quality of Life and Risk of Future Exacerbations in Individuals With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101282	E2
2065	WHO ICTRP	NCT01101958	A Study of the Use of Chartis Assessment System to Optimize Subject Selection for Endobronchial Lung Volume Reduction.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101958	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2066	WHO ICTRP	NCT01102712	Evaluation Study of Unilateral Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) in Patients With Heterogeneous Emphysema and Upper Lobe Predominance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01102712	E2
2067	WHO ICTRP	NCT01102777	Effectiveness of an Automated Walking Program Targeting Veterans With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01102777	E2
2068	WHO ICTRP	NCT01105923	Making Accurate Problem Lists in the EHR	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01105923	E2
2069	WHO ICTRP	NCT01107613	The Lung Attack Alert Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107613	A3
2070	WHO ICTRP	NCT01108185	Evaluation of the Treatment With Klacid SR in Patients With Acute Tracheitis, Tracheobronchitis and Bronchitis, Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis or Mild Community-acquired Bronchopneumonia in Common Clinical Practice in the Slovak Republic	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108185	E5
2071	WHO ICTRP	NCT01108835	A Comprehensive Care Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108835	E2
2072	WHO ICTRP	NCT01108913	Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Bimosiamose for the Treatment of Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108913	A3
2073	WHO ICTRP	NCT01108991	Randomized Trial of Physical Activity Self-Management Intervention for Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108991	A3
2074	WHO ICTRP	NCT01110018	A Single-centre, Open-label, Sequential, Cross-over Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of 3 Ascending Single Intravenous Doses, a Single 1000µg Oral Dose and a Single 1000µg Inhaled Dose of GSK573719 in Healthy Male Volunteers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110018	E5
2075	WHO ICTRP	NCT01110200	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study of the Effects of Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg BID (ADV AIR DISKUS™) in Comparison to Salmeterol 50mcg BID (SEREVENT DISKUS™) on the Rate of Exacerbations of COPD Following Hospitalization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110200	A3
2076	WHO ICTRP	NCT01110252	Unicentric Study Protocol of Cell Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110252	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2077	WHO ICTRP	NCT01110564	A Cross-sectional Observational Study to Investigate Daily Symptom Variability, Effects of Symptom on Morning Activities and Therapeutic Expectations of Patients and Physicians in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - SUNRISE Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110564	E5
2078	WHO ICTRP	NCT01111487	Inspiratory Muscle Recruitment in COPD Patients With the Use of Expiratory Positive Airways Pressure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01111487	E5
2079	WHO ICTRP	NCT01112943	The Impact of Acupuncture as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01112943	E5
2080	WHO ICTRP	NCT01113138	Pharmacokinetic Study of Mablet as Oral Supplement and Magnesium Sulfate as Infusion	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01113138	E5
2081	WHO ICTRP	NCT01113593	A Randomized, Multiple-Dose, Crossover Study Characterizing the Pharmacodynamic Profiles of Formoterol Fumarate Inhalation Solution and Formoterol Dry Powder Inhaler in Subjects With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01113593	A3
2082	WHO ICTRP	NCT01114386	Clinical, Functional and Biological Assessment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or Chronic Heart Failure(CHF) in Stable Conditions and During Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01114386	E5
2083	WHO ICTRP	NCT01116063	Inhaled Iloprost for Disproportionate Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01116063	A3
2084	WHO ICTRP	NCT01118104	Relationships Between Sickness Absence and Physical, Mental, and Job-related Factors in Patients With Chronic Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01118104	E2
2085	WHO ICTRP	NCT01118936	Daily Mablet-treatment of Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01118936	E5
2086	WHO ICTRP	NCT01119937	Long Term Safety and Tolerability of NVA237 Versus Tiotropium in Japanese Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01119937	A3
2087	WHO ICTRP	NCT01120093	Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator All Administered Twice Daily by Inhalation in Patients With Stable Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120093	A3
2088	WHO ICTRP	NCT01120574	Home Mechanical Ventilation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Develop Nocturnal Hypercapnic Response Associated to Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120574	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2089	WHO ICTRP	NCT01121016	Randomized Double-blind Placebo-controlled Study of add-on Montelukast to Inhaled Budesonide in the Treatment of Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121016	A3
2090	WHO ICTRP	NCT01121367	Study on Phenotypic Characterization of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121367	E5
2091	WHO ICTRP	NCT01122758	(COPD History Assessment In Spain): "Estudio Sobre la Evolución Multidimensional de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)".	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01122758	E5
2092	WHO ICTRP	NCT01123902	Effectiveness of a Hand-held Fan for Breathlessness: a Randomised Phase II Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01123902	A3
2093	WHO ICTRP	NCT01124422	A Study of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS Combination Product 250/50 Mcg Twice Daily Plus Tiotropium 18 Mcg Daily Versus Placebo DISKUS Twice Daily Plus Tiotropium 18 Mcg Daily on Exercise Time and Physiological Parameters in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01124422	A3
2094	WHO ICTRP	NCT01125098	Comparison of a Serum Procalcitonin (PRO-CT) Guided Treatment Plan With the Standard Guideline Recommended Antibiotic Treatment Plan for Patients Hospitalized With a Diagnosis of Exacerbation of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01125098	E5
2095	WHO ICTRP	NCT01127048	Investigation on Efficacy and Tolerability of Prospan® Hustenzäpfchen for the Symptomatic Treatment of Acute Bronchitis Accompanied by Coughing in Children	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01127048	E5
2096	WHO ICTRP	NCT01128634	A Single-Centre, Randomised, Open-label Study to Evaluate the Effects of Steady-State Verapamil, a Moderate P-Glycoprotein and CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of GSK573719 and GSK573719 in Combination With GW642444	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01128634	E5
2097	WHO ICTRP	NCT01130883	Evaluation of Effectiveness of the Treatment After Repeated Administration of Klacid®SR in Patients With Upper Respiratory Infection, Exacerbation of Chronic Bronchitis and Mild Community-acquired Pneumonia in Common Clinical Practice in the Czech Republic	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01130883	E5
2098	WHO ICTRP	NCT01131390	What Ventilator Settings Are Most Comfortable for Patients With COPD or Obesity.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01131390	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2099	WHO ICTRP	NCT01131806	Comparing Treatment Efficacy With High and Medium Dose of Fluticasone in Combination With Salmeterol in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01131806	A3
2100	WHO ICTRP	NCT01135381	E-Coaching: IVR-Enhanced Care Transition Support for Complex Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01135381	E5
2101	WHO ICTRP	NCT01135966	Resistance Training in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease (COPD): Whole Body Vibration Versus Conventional Resistance Training	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01135966	A3
2102	WHO ICTRP	NCT01136239	The Effect of High Dose N-acetylcysteine on Airtrapping and Airway Resistance of Chronic Obstructive Pulmonary disease-a Double Blinded Randomized Placebo Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01136239	A3
2103	WHO ICTRP	NCT01136421	Magnesium Sulfate Versus Ipratropium Bromide in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01136421	A3
2104	WHO ICTRP	NCT01141452	Retrospective, Real-life Evaluation of the Effectiveness, Cost-effectiveness and Direct Healthcare Costs of Qvar Pressurised Metered-dose Inhaler (pMDI) Compared With Beclometasone Dipropionate pMDI and Fluticasone pMDI in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Representative UK Primary Care Patient Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141452	E5
2105	WHO ICTRP	NCT01141842	Prospective Clinical Study to Determine the Predictive Value of Sniffer Dogs to Identify Lung Cancer in the Exhalation of Patients With and Without Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141842	E1
2106	WHO ICTRP	NCT01142531	Effects of Bronchodilation on CT Parameters Reflecting Airways Remodelling, and Pulmonary Emphysema Extent: Comparisons Between CT Scans Obtained Before and After Bronchodilation and Relationships With Pulmonary Function Tests.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142531	E5
2107	WHO ICTRP	NCT01145053	Long Time Survey of RESPIMAT in Daily Clinical Use	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01145053	E5
2108	WHO ICTRP	NCT01145300	Relationship Between Exhaled Markers and Airway Pathology in Smokers With and Without Airflow Obstruction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01145300	E5
2109	WHO ICTRP	NCT01146392	A Retrospective Epidemiological Study to Map Out Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Describe COPD Health Care in Real-Life Primary Care During the First Ten Years of the 21st Century	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01146392	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2110	WHO ICTRP	NCT01149772	Cognitive Behavioral Therapy in Primary Care: Treating the Medically Ill	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01149772	E2
2111	WHO ICTRP	NCT01150383	The Effect of Supplemental Oxygen During Physical Exercise Training on Exercise Capacity in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01150383	A3
2112	WHO ICTRP	NCT01151202	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of "AG NPP709 Syrup" in Acute Upper Respiratory Tract Infection and Chronic Inflammatory Bronchitis Patients: Double Blinded, Randomized, Active Drug Comparative, Parallel Designed, Multi-centered, Phase III Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151202	A3
2113	WHO ICTRP	NCT01151306	The Cardiovascular and Inflammatory Effects of Statin Therapy in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151306	A3
2114	WHO ICTRP	NCT01151579	Prospective Trial of Effect of Nebulized Bronchodilators on Heart Rate and Arrhythmias in Critically Ill Adult Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151579	A3
2115	WHO ICTRP	NCT01152762	Effectiveness of Standardized Respiratory Physiotherapy in Primary Care in Patients With Mild COPD and Its Economic Assessment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01152762	E2
2116	WHO ICTRP	NCT01153321	A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase IIa Study to Investigate the Effects of 100mg AZD2423 as an Oral Tablet in Subjects With Mild COPD Following Segmental Endobronchial LPS Instillation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153321	A3
2117	WHO ICTRP	NCT01153711	Relative Bioavailability of 10 Mcg Olodaterol (Solution for Inhalation Administered With the Respimat) at Steady State Alone or in Combination With Multiple Doses of 400 mg q.d. Ketoconazole (Tablet) in Healthy Male and Female Volunteers (an Open Label, Fixed Sequence, Phase I Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153711	E1
2118	WHO ICTRP	NCT01153724	Relative Bioavailability of 10 Mcg Olodaterol (Solution for Inhalation Administered With the Respimat) at Steady State Alone or in Combination With Multiple Doses of 400 mg q.d. Fluconazole (Hard Capsule) in Healthy Male and Female Volunteers (an Open Label, Fixed Sequence, Phase I Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153724	E1
2119	WHO ICTRP	NCT01154400	Grant Title: Eicosapentaenoic Acid and Protein Modulation to Induce Anabolism in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01154400	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2120	WHO ICTRP	NCT01155310	An International Phase III Randomised Trial Comparing in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease the Efficacy of Helium/Oxygen Versus Air/Oxygen Administered During Spontaneous Breathing and Intermittent Non-Invasive Ventilation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01155310	A3
2121	WHO ICTRP	NCT01155856	Consecutive, Randomized Controlled Multicenter Trial, Investigating the Feasibility and Safety of a Telemedicine Based Treatment Regimen in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compared to Conventional Hospital Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01155856	E2
2122	WHO ICTRP	NCT01156701	Prophylactic Efficacy of Relenza Against Influenza A and B	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01156701	E5
2123	WHO ICTRP	NCT01161290	A Randomized Controlled Trial Using Real-Time Interactive Audio/Visual Telehealth to Promote Self-care Management for United States Veterans With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161290	E5
2124	WHO ICTRP	NCT01161680	A Prospective Baseline Assessment of the Risk of Osteoporosis in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease and Outcomes After 2 Years; a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161680	E5
2125	WHO ICTRP	NCT01167283	Effect of Electromyostimulation in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01167283	E5
2126	WHO ICTRP	NCT01168310	A 12-week Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Assess the Pharmacodynamic Response of Fluticasone Propionate in Fixed-Dose Combination With Formoterol Fumarate in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01168310	A3
2127	WHO ICTRP	NCT01168895	Randomized, Double-blind, Cross-over Study in COPD Subjects to Investigate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin After Single Dose Inhalations of 50 mg and 75 mg Ciprofloxacin Inhalation Powder	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01168895	E5
2128	WHO ICTRP	NCT01169506	A New Method of Sublingual Tonometry to Assess Tissue Perfusion in Patients With COPD and Healthy Individuals	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01169506	E5
2129	WHO ICTRP	NCT01169727	Observational Study to Evaluate Health Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Response to Real-life Treatments in Thailand	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01169727	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2130	WHO ICTRP	NCT01173328	Effects of Pursed-lip Breathing on Exercise Tolerance and Dynamic Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01173328	E5
2131	WHO ICTRP	NCT01173354	Essential Amino Acid Intake to Optimize Protein Anabolism in Elderly COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01173354	E2
2132	WHO ICTRP	NCT01174316	Autotitrating Non-invasive Ventilation (NIV) Versus Standard NIV; a Randomised Crossover Trial in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01174316	E5
2133	WHO ICTRP	NCT01175265	Effects of Breathing Retraining on Pulmonary Function, Exercise Capacity, Quality of Life and Cardiac Autonomic Function in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01175265	E2
2134	WHO ICTRP	NCT01176318	A Double Blind, Placebo Controlled Multicentre Study of the Effects of Standard Care Plus Erdosteine (Erdotin) Versus Standard Care Plus Placebo on Cough in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01176318	A3
2135	WHO ICTRP	NCT01177618	Genetic Epidemiology of Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01177618	E5
2136	WHO ICTRP	NCT01178879	Effectiveness of Nurse Lead Telehealth Consultations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01178879	E2
2137	WHO ICTRP	NCT01179178	A Dangerous Triad in Ageing and in COPD - Reduced Muscle Mass, Impaired Muscle Function and Malnutrition	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01179178	E5
2138	WHO ICTRP	NCT01180439	Patient-Ventilator Interactions During Sleep Under Non-Invasive Ventilation in Severe Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01180439	E5
2139	WHO ICTRP	NCT01180803	Efficacy of Oxygen Therapy Delivered by Systems Using Oxygen-Saving Valves in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01180803	E5
2140	WHO ICTRP	NCT01181466	A Study of the AeriSeal® System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01181466	A3
2141	WHO ICTRP	NCT01183052	Mitochondrial Respiratory Chain and Peripheral Muscle Dysfunction in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01183052	E5
2142	WHO ICTRP	NCT01186653	Effect of High Dose Inhaled Budesonide and Fluticasone on Adrenal Function in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01186653	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2143	WHO ICTRP	NCT01186822	A Six Month Randomized Controlled Clinical Trial of Lung Flute in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01186822	E2
2144	WHO ICTRP	NCT01187589	Preliminary Assessment of the Effect of PulseHaler™ With Albuterol on Lung Deposition of Aerosol and on Pulmonary Functions in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01187589	E5
2145	WHO ICTRP	NCT01189396	A Randomized, Double- or Evaluator-blinded, Active- and Placebo-controlled, Cumulative-dose, Dose-escalating, Three-arm, Cross-over Study, in 24 Asthma Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01189396	A3
2146	WHO ICTRP	NCT01192191	A Long-term Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01192191	A3
2147	WHO ICTRP	NCT01192451	Prospective Cohort of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Undergoing Domiciliary Noninvasive Positive Pressure Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01192451	E5
2148	WHO ICTRP	NCT01192932	Effects of Nycthemeral Variations on CT Parameters Reflecting Airways Remodelling, and Pulmonary Emphysema Extent in COPD: Comparisons Between CT Scans Obtained in the Morning and in the Afternoon and Relationships With Pulmonary Function Tests	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01192932	E5
2149	WHO ICTRP	NCT01195064	Endothelial Function Study Before Cardiovascular Surgery in COPD and/or SAS Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01195064	E5
2150	WHO ICTRP	NCT01195402	Low Intensity Pulmonary Outpatient Rehabilitation in Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01195402	E2
2151	WHO ICTRP	NCT01196832	Role of Fibrocytes in the Bronchial Remodeling of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01196832	E5
2152	WHO ICTRP	NCT01197287	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of QAK423 in Healthy Subjects and COPD Patients and Multiple, Titrated Dosing in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01197287	E5
2153	WHO ICTRP	NCT01197469	Do Phosphodiesterase 5A Inhibitors Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01197469	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2154	WHO ICTRP	NCT01198288	Randomised Controlled Trial on the Effects of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Patients With Severe or Very Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01198288	A3
2155	WHO ICTRP	NCT01200173	Effect of the Consumption of a Fermented Milk on Common Infections in Children Aged 3-6 Years, Attending Day Care Centers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01200173	E5
2156	WHO ICTRP	NCT01204034	Open-label, Prospective Exploratory Study to Assess the Effects of Formoterol and Beclometasone Dipropionate Combination Therapy on Central and Peripheral Airway Dimensions in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01204034	A3
2157	WHO ICTRP	NCT01204970	Confocal Laser Micro-endoscopy: New Insights in COPD and Lung Transplant Recipients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01204970	E5
2158	WHO ICTRP	NCT01205269	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Multi-centre, 3-way Cross-over, Single-dose Phase II Study to Investigate the Local and Systemic Effects of Inhaled AZD8683 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01205269	A3
2159	WHO ICTRP	NCT01209052	A Single-centre, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single, Oral, Ascending Doses and Repeat Oral Doses of GSK1325756 in Healthy Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01209052	E5
2160	WHO ICTRP	NCT01209104	A Single-dose, Open, Randomized, Crossover Investigation of Age, Gender, Food-effect and Proton-pump Interaction on the Pharmacokinetics of GSK1325756 in Healthy Adult Subjects and a Single-dose, Double Blind, Parallel-group, Placebo- Controlled Investigation of the Pharmacokinetics of GSK1325756	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01209104	E5
2161	WHO ICTRP	NCT01209715	Effect of an Inhaled Glucocorticoid-long-acting Beta Adrenergic Agonist on Endothelial Function in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01209715	A3
2162	WHO ICTRP	NCT01213043	A Randomized Double-blind Crossover Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Two Different Doses of Weekly Intravenous Administration of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Prolastin-C in Subjects With Alpha1-Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01213043	A3
2163	WHO ICTRP	NCT01213693	Long-term Effects of Inhaled Corticosteroids (ICS) Treatment on Sputum Bacterial and Viral Loads in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01213693	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2164	WHO ICTRP	NCT01214200	High Intensity Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (HINPPV) for Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01214200	E5
2165	WHO ICTRP	NCT01215279	A 4-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group, Multi-Centre, Phase IIa Study to Investigate the Tolerability and Safety of 100 mg Oral AZD2423 in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01215279	A3
2166	WHO ICTRP	NCT01215825	The Therapeutic Impact of Various Doses of Systemic Steroid in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01215825	E5
2167	WHO ICTRP	NCT01216592	Correlations Between Airway Inflammation, Symptoms and Lung Functions in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216592	E5
2168	WHO ICTRP	NCT01217671	A Phase II/III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, International Study Evaluating the Safety and Efficacy of Inhaled, Human, Alpha-1 Antitrypsin (AAT) in Alpha-1 Antitrypsin Deficient Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01217671	A3
2169	WHO ICTRP	NCT01217710	Next Generation Technology for Chronic Care Self Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01217710	A3
2170	WHO ICTRP	NCT01218126	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily Compared With Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01218126	A3
2171	WHO ICTRP	NCT01218282	Different Methods of Home Exercise Training in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01218282	E2
2172	WHO ICTRP	NCT01218295	Efficacy of Inspiratory Muscle Training by Means of Spirotiger® in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01218295	E5
2173	WHO ICTRP	NCT01219946	A Cross Sectional Study for the Assessment of the Words Used by Patients and Physicians to Express the Symptoms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Limitations of Patients' Activities in Primary Care.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01219946	E5
2174	WHO ICTRP	NCT01220908	Evaluation of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil for the Treatment of Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01220908	A3
2175	WHO ICTRP	NCT01221480	Beta-Blockers Reduce Mortality and Exacerbations When Added to Stepwise Inhaled Therapy for COPD Without Adverse Effects on Lung Function.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01221480	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2176	WHO ICTRP	NCT01222442	A Single-centre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo Controlled, 4-way Crossover Phase I Study to Investigate the Effect of 2 Single Doses (400 µg and 1200 µg) of Inhaled AZD3199 on QT/QTc Interval, Compared to Placebo, Using Moxifloxacin (Avelox®) as a Positive Control, in Healthy Male Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01222442	E5
2177	WHO ICTRP	NCT01223807	Effects of a Short-term Diaphragmatic Breathing Training Program in COPD Patients: a Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01223807	E2
2178	WHO ICTRP	NCT01225627	Effects of Discharge Coordinator Intervention on Hospitalizations and Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Controlled Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01225627	E2
2179	WHO ICTRP	NCT01225965	An Efficacy and Feasibility Study to Investigate the Effect of Ectoin® Inhalation Solution (EIL) in Subjects With Inflammation and Airway Obstruction Followed by a Long Term Study Extension on the Prevention of Lung Function Decline	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01225965	E5
2180	WHO ICTRP	NCT01226199	The Expression of TLR2 and TLR4 in the Lung of COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226199	E5
2181	WHO ICTRP	NCT01226342	Transcutaneous Electrical Muscle Stimulation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226342	E5
2182	WHO ICTRP	NCT01226836	Pulmonary Rehabilitation in COPD: the Development and Feasibility of an Education Package	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226836	E5
2183	WHO ICTRP	NCT01227317	Prognostic Value of Novel Biomarkers in Patients With Shortness of Breath Attending an Emergency Department	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227317	E5
2184	WHO ICTRP	NCT01228708	Effects of an Active Implementation of a Chronic Disease Management Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01228708	E2
2185	WHO ICTRP	NCT01229020	Distribution of Regional Lung Function, as Determined by the Vibration Response Image Generated by the VRI-2000 System as Compared With Standard Radio-nuclear Method	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01229020	E5
2186	WHO ICTRP	NCT01232140	CRP-guided Antibiotic Treatment in Patients Hospitalized With Acute Exacerbations of COPD Patients. A Randomized Controlled Intervention Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232140	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2187	WHO ICTRP	NCT01232894	A 12 Week, Multi-center, Randomized, Open Label Study, eValuating the Efficacy and Safety of Treatment Regimens That Include ONbrez (Indacaterol) in Patients With Moderate to Severe COPD (MOVE-ON Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232894	A3
2188	WHO ICTRP	NCT01235182	Combination of Lung Ultrasound(a Comet-tail Sign) and N-terminal Pro-brain Natriuretic Paptide in Differentiating Acute Dyspnea in Prehospital Emergency Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01235182	E5
2189	WHO ICTRP	NCT01237561	Translating The GOLD COPD Guidelines Into Primary Care Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01237561	A3
2190	WHO ICTRP	NCT01240174	Demonstration of Near Zero Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01240174	E5
2191	WHO ICTRP	NCT01241526	An International Phase IV Randomised Trial for Medical and Medico-economic Evaluations of Home-based Disease Management Program in Patients With Gold III/IV Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01241526	A3
2192	WHO ICTRP	NCT01241942	Phase 2 Study of Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs to Assess Transplant Suitability	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01241942	A3
2193	WHO ICTRP	NCT01243788	Efficacy and Safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate vs Ipratropium/Albuterolin Chinese Patients With Moderate-to-severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243788	A3
2194	WHO ICTRP	NCT01245569	A 12-week, Multicentre, Multinational, Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Foster® 100/6 (Beclomethasone Dipropionate 100 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Puffs b.i.d., Versus Seretide® 500/50 (Fluticasone 500 µg Plus Salmeterol 50 µg/Actuation), 1 Inhalation b.i.d., in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245569	A3
2195	WHO ICTRP	NCT01245933	Impact of Systemic Manifestations/Comorbidities on Clinical State, Prognosis and Utilisation of Health Care Resources in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245933	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2196	WHO ICTRP	NCT01248507	Comparative Evaluation of COPD Specific Quality of Life Assessment Questionnaires (the COPD Assessment Test, the Clinical COPD Questionnaire, the COPD Severity Score and the Airways Questionnaire 20 as Predictive Tools for Risk of Acute COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01248507	E5
2197	WHO ICTRP	NCT01253473	COPD Gene Ancillary Proposal: Symbicort Intervention in "Airway Predominant	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253473	A3
2198	WHO ICTRP	NCT01253941	Effects of Mud Bath Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253941	E5
2199	WHO ICTRP	NCT01254032	A 24 Week Study to Evaluate the Predictive Ability of the COPD Assessment Test (CAT) for Acute Exacerbations (PACE) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01254032	E5
2200	WHO ICTRP	NCT01257048	An Open, Randomised, Parallel Group Multi-centre, Methodology Study, Evaluating the Sensitivity of Oxygen-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (OE-MRI) in Detecting and Comparing Response to 8 Weeks Treatment With Budesonide/Formoterol Turbuhaler® (320/9 µg Bid) and Formoterol Turbuhaler® (9 µg Bid) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01257048	E5
2201	WHO ICTRP	NCT01259245	Effectiveness of Incorporating Tai Chi in Pulmonary Rehabilitation Program for COPD Patients in Primary Health Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01259245	E2
2202	WHO ICTRP	NCT01260389	Pharmaceutical Care for COPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260389	E5
2203	WHO ICTRP	NCT01261377	Comparison of Effects of Bi-level Positive Airway Pressure Therapy and Nocturnal Oxygen Therapy on Right and Left Ventricular Hemodynamics in Overlap Syndrome (Co-existent Chronic Obstructive Airway Disease and Obstructive Sleep Apnea)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01261377	A3
2204	WHO ICTRP	NCT01263340	Observational, Multi-centre, Retrospective Cohort Study to Evaluate Prevalence, Incidence, Severity, Co-morbidities and Burden of Disease in Patients With a Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by Close Scrutiny of the Patient Journey	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263340	E5
2205	WHO ICTRP	NCT01263808	A Randomized, Multiple-dose, Placebo- and Positive-controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effects of Indacaterol on Cardiac Safety in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263808	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2206	WHO ICTRP	NCT01264978	Evaluation of Utility Quadriceps Magnetic Stimulation in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients After Hospital Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01264978	A3
2207	WHO ICTRP	NCT01266395	Impact of Morning Symptoms in Clinical Control of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266395	E5
2208	WHO ICTRP	NCT01266980	An Open-label, Non-randomized Pharmacokinetic and Safety Study of Repeat Doses of Fluticasone Furoate and GW642444M combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Renal Impairment.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266980	A3
2209	WHO ICTRP	NCT01267006	A Randomized Cross-over Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily Oral Administration of GSK1325756, Compared to Placebo, in Healthy Subjects; and the Pharmacokinetic Profile of Twice Daily Oral Administration of GSK1325756 in Healthy Fed and Fasted Elderly Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01267006	E5
2210	WHO ICTRP	NCT01268072	A Prospective Observational Study to Evaluate Biomarkers in Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01268072	E5
2211	WHO ICTRP	NCT01270594	A Pilot Study to Evaluate a Telepharmacy Intervention to Improve Inhaler Adherence in Veterans With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01270594	A3
2212	WHO ICTRP	NCT01271556	Salmeterol Improves Fluid Clearance From Alveolar-Capillary Membrane in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01271556	E5
2213	WHO ICTRP	NCT01272362	Study of the Predictive Value of Airway Obstruction Reversibility on the Effectiveness of Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®) 150 Mcg Once Daily in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272362	A3
2214	WHO ICTRP	NCT01273259	Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults. Phase 2 Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01273259	A3
2215	WHO ICTRP	NCT01273298	Effects of Cardioselective Beta-blockers on Dynamic Hyperinflation in Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01273298	E5
2216	WHO ICTRP	NCT01274507	A Multicenter Longitudinal Study for Disease Profiling of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01274507	E2
2217	WHO ICTRP	NCT01280994	Hyperpolarized 129Xe MR Imaging of the Lung Function in Healthy Volunteers and Subjects With Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01280994	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2218	WHO ICTRP	NCT01281748	Evaluation Of The Efficacy Of Corticosteroids In Patients With An Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilator Support	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01281748	A3
2219	WHO ICTRP	NCT01283685	Does Breathing Helium-Hyperoxia Increase the Tolerance of One-Legged Exercise in Ventilatory Limited Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283685	E5
2220	WHO ICTRP	NCT01283984	A Phase I, Single Centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled AZD2115 After Single Ascending Doses in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283984	E5
2221	WHO ICTRP	NCT01285167	Daxas for COPD Therapy (DACOTA)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285167	E5
2222	WHO ICTRP	NCT01285180	Daxas in COPD Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285180	E5
2223	WHO ICTRP	NCT01285492	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of QVA149 (110 Mcg Indacaterol / 50 Mcg Glycopyrrolate o.d.) Using Tiotropium (18 Mcg o.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285492	A3
2224	WHO ICTRP	NCT01285739	Eight-year Follow up in Tracheostomized COPD Patients Undergoing Domiciliary Non Invasive Mechanical Ventilation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285739	E5
2225	WHO ICTRP	NCT01286181	Device-guided Slow Breathing in COPD Patients With Clinically Significant Dyspnea: Phase 2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01286181	E5
2226	WHO ICTRP	NCT01286831	An Open-label, Single-arm Study to Determine the Excretion Balance and Metabolic Disposition of [14C]GW642444 Administered as a Single Dose of an Oral Solution to Healthy Male Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01286831	E1
2227	WHO ICTRP	NCT01287325	A Multi-centre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Evaluate the Clinical Efficacy, Tolerability and Safety of Two Weeks Treatment With DNK333 100 mg Bid in Patients With COPD and Cough.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01287325	A3
2228	WHO ICTRP	NCT01291303	Optimization of Ventilator Setting by Flow and Pressure Curves Analysis During Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01291303	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2229	WHO ICTRP	NCT01293006	A Study to Evaluate the Effects of MK-4305 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01293006	E5
2230	WHO ICTRP	NCT01293890	Adherence to Medication and Its Impact on COPD Exacerbations: The AMICE Prospective Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01293890	E5
2231	WHO ICTRP	NCT01294033	Effect of Therapeutic Hyperoxia on Maximal Oxygen Consumption and Perioperative Risk Stratification in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01294033	E5
2232	WHO ICTRP	NCT01295359	Impact of a Hospital Physical Therapy Program on Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01295359	E2
2233	WHO ICTRP	NCT01296295	Effectiveness of Regular Reporting of Spirometric Results Combined With a Smoking Cessation Advice by a Primary Care Physician on Smoking Quit Rate in Adult Smokers: a Randomized Controlled Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01296295	E2
2234	WHO ICTRP	NCT01296854	The Effect of Spa Treatment on Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01296854	E2
2235	WHO ICTRP	NCT01297790	Cough Responses to Tussive Agents in Health and Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01297790	E5
2236	WHO ICTRP	NCT01298661	Evaluation of Reliability, Sensitivity and Validity of the Six Minute Step Test in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Relation With Predictors Markers of Risk of Death	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01298661	E5
2237	WHO ICTRP	NCT01300442	Fundamentation of TEDS Protocol in Healthy Subjects and Its Application in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01300442	A3
2238	WHO ICTRP	NCT01302587	A Prospective, Open Label, Assessment of [an Albuterol] Hydrofluoroalkane (HFA) Metered Dose Inhaler MDI Integrated Dose Counter	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01302587	E5
2239	WHO ICTRP	NCT01303913	Composite Analysis on Factors That Predict Oxygen Desaturation During Walking in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01303913	E5
2240	WHO ICTRP	NCT01305668	Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Emphysema Phenotype	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01305668	E5
2241	WHO ICTRP	NCT01306513	Effect of Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells Prior to Lung Volume Reduction Surgery for Severe Pulmonary Emphysema- a Phase I Safety and Feasibility Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01306513	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2242	WHO ICTRP	NCT01307189	Effects of Tiotropium on Walking Capacity in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01307189	A3
2243	WHO ICTRP	NCT01308476	Assessment if a Daily SMS (Short Message System) Reminder Improves the Adherence of COPD Patients to Therapy With Spiriva® 18 Microgram	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01308476	E5
2244	WHO ICTRP	NCT01313494	A 6-month, Double-blind, Randomised, Multicenter, Multinational Trial to Investigate the Effect of 500 µg Roflumilast Tablets Once Daily Versus Placebo on Pulmonary Function in Patients With COPD. The ACROSS Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01313494	A3
2245	WHO ICTRP	NCT01313676	A Clinical Outcomes Study to Compare the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg With Placebo on Survival in Subjects With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a History of or at Increased Risk for Cardiovascular Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01313676	A3
2246	WHO ICTRP	NCT01314807	Systemic Consequences and Comorbidities in Mild/Moderate COPD, Time for Action!	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01314807	E5
2247	WHO ICTRP	NCT01314885	Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study To Determine The Effects Of Single Inhaled Doses Of PF-03715455 (20 Mg) And PH-797804 (30 Mg) On Induced Sputum Neutrophils Following Inhaled Lipopolysaccharide (LPS) Challenge In Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01314885	E5
2248	WHO ICTRP	NCT01315418	Effect of the Consumption of a Fermented Milk on Common Infections in Adults Submitted to Multi-stressor Situation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01315418	E5
2249	WHO ICTRP	NCT01316887	A 52 Week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg Once-daily Alone and in Combination With GW642444 25mcg Once-daily Via Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887	A3
2250	WHO ICTRP	NCT01316900	DB2113360: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316900	A3
2251	WHO ICTRP	NCT01316913	DB2113374: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316913	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2252	WHO ICTRP	NCT01318174	Prevalence of Pulmonary Embolism in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01318174	E5
2253	WHO ICTRP	NCT01319019	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01319019	A3
2254	WHO ICTRP	NCT01319656	Adaptation, Implementation and Evaluation of an Intervention Involving the Integration of Chronic Disease Rehabilitation Services Into Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01319656	E5
2255	WHO ICTRP	NCT01320566	A Continuation Study of the AeriSeal® System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01320566	A3
2256	WHO ICTRP	NCT01320930	Early Detection and Rehabilitation of Subjects With COPD - Rehabilitation in Moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01320930	E5
2257	WHO ICTRP	NCT01321463	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Once-Daily Orally Administered PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On A Background Of Salmeterol Xinafoate/ Fluticasone Propionate Combination	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01321463	A3
2258	WHO ICTRP	NCT01322594	A Phase 1, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety of MEDI2338 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01322594	E5
2259	WHO ICTRP	NCT01323621	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323621	A3
2260	WHO ICTRP	NCT01323634	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323634	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2261	WHO ICTRP	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660	A3
2262	WHO ICTRP	NCT01325948	Cross-sectional Observational Study to Investigate the Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Daily Life Activities	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01325948	E5
2263	WHO ICTRP	NCT01326572	Prevalence and Pathogenesis of Lung Disease in a Large HIV Cohort-Pitt	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01326572	E5
2264	WHO ICTRP	NCT01327456	A Randomized Controlled Trial of a Literacy-sensitive Self-management Intervention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01327456	E5
2265	WHO ICTRP	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444	A3
2266	WHO ICTRP	NCT01328899	Feasibility Study of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil for the Treatment of Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328899	A3
2267	WHO ICTRP	NCT01329276	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two Way Cross-over Study to Assess the Particle Deposition and Acute Effects of Formoterol and Budesonide Combination Therapy (Symbicort® Forte Turbohaler®) on the Upper Airway Dimensions in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01329276	A3
2268	WHO ICTRP	NCT01329432	Early Administration of Surfactant in Spontaneous Breathing (TAKE CARE) Versus InSurE (Intubation, Surfactant, Extubation) : A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01329432	A3
2269	WHO ICTRP	NCT01331070	Central Control of Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Dynamics With Cerebral Functional Magnetic Resonance Imaging	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01331070	E5
2270	WHO ICTRP	NCT01331694	Outcomes and Costs Associated With Initiating Maintenance Treatment With Fluticasone Propionate 250mcg/Salmeterol Xinafoate 50mcg Combination (FSC) Versus Anticholinergics Including Tiotropium (TIO) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01331694	E5
2271	WHO ICTRP	NCT01332409	Special Drug Use Investigation for ADOAIR DISKUS COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332409	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2272	WHO ICTRP	NCT01332461	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Related Healthcare Utilization and Costs After Discharge From a Hospitalization or Emergency Department Visit on a Regimen of Fluticasone Propionate-Salmeterol Combination Versus Other Maintenance Therapies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332461	E5
2273	WHO ICTRP	NCT01333904	A Four-Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of PUR118 and Placebo in Normal Healthy Volunteers and Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333904	E5
2274	WHO ICTRP	NCT01334307	Randomized Controlled Trial Of RePneu (LVRC) Endobronchial Coils For The Treatment Of Severe Emphysema With Hyperinflation (RESET Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01334307	E5
2275	WHO ICTRP	NCT01335672	Survival After First Myocardial Infarction in Patients With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01335672	E5
2276	WHO ICTRP	NCT01335971	Enhancing Nrf2 by Sulforaphane Treatment in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01335971	A3
2277	WHO ICTRP	NCT01336283	Effectiveness of Different Exercise Training Programs to the Profile of COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01336283	A3
2278	WHO ICTRP	NCT01336608	A 24-week Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Mcg Inhalation Powder Delivered Once-daily Via a Novel Dry Powder Inhaler on Arterial Stiffness Compared With Placebo and Vilanterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01336608	A3
2279	WHO ICTRP	NCT01337336	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Related Outcomes and Costs for Patients on Combination Fluticasone Propionate-Salmeterol Xinafoate 250/50mcg Versus Anticholinergics in a Comorbid COPD-Depression/Anxiety Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337336	E5
2280	WHO ICTRP	NCT01337661	An Exploratory Study of the Cellular Inflammatory Mechanisms Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337661	E5
2281	WHO ICTRP	NCT01337726	Combined Illness Management and Psychotherapy in Treating Depressed Elders	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337726	E5
2282	WHO ICTRP	NCT01342263	Utilization of an Interactive Internet-based Platform for Managing Chronic Diseases at a Distance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01342263	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2283	WHO ICTRP	NCT01342913	A 12-week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01342913	A3
2284	WHO ICTRP	NCT01344135	Cost Effectiveness Analysis and Clinical Outcome of Nutritional Rehabilitation on Physical Functioning and Cardiometabolic Risk Profile in COPD Patients With Muscle Atrophy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01344135	A3
2285	WHO ICTRP	NCT01344655	A Single-centre, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study to Investigate the Effect of Formoterol HFA-pMDI Versus Salmeterol HFA-pMDI on Small Airways Physiological Parameters in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01344655	A3
2286	WHO ICTRP	NCT01345266	Characterisation of Healthy Volunteers, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients for Inhalation Profile, Pharyngometry, Spirometric Indices and Lung Morphometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01345266	E5
2287	WHO ICTRP	NCT01347931	In-home Evaluation of the Breathe Technologies Noninvasive Open Ventilation (NIOV™) System in Patients With Severe Respiratory Insufficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01347931	E5
2288	WHO ICTRP	NCT01348555	Safety, Preliminary Pharmacokinetics and Bronchodilator Properties of V0162	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01348555	A3
2289	WHO ICTRP	NCT01349608	Physical Activity Coaching in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349608	E5
2290	WHO ICTRP	NCT01349803	A Randomized, Double-blind, Parallel Group, 14-day, Multi-Center Study to Evaluate the Safety of PT003, PT005, PT001 and Foradil® Aerolizer® (12 µg, Open Label) as Evaluated by Holter Monitoring, in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349803	A3
2291	WHO ICTRP	NCT01349816	A Randomized, Double Blind, Chronic Dosing (7 Days), Two Period, Six Treatment, Incomplete Block, Cross Over, Multi Center Study to Assess Efficacy and Safety of Four Doses of PT003 MDI in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Its Individual Components (PT005 MDI and PT001 MDI) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349816	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2292	WHO ICTRP	NCT01349868	A Randomized, Double-Blind, Single Dose, Six-Treatment, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study to Assess Efficacy and Safety of Three Doses of PT005, in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Foradil® Aerolizer® (12 and 24 µg Open-Label) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349868	A3
2293	WHO ICTRP	NCT01350128	A Randomized, Double-Blind, Chronic Dosing (7 Days), Three-Period, Six-Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross-Over, Multi-Center Study to Assess Efficacy and Safety of Four Doses of PT001 in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Atrovent® HFA Inhalation Aerosol (Open-Label) as An Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01350128	A3
2294	WHO ICTRP	NCT01351792	A 12-week, Multicentre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Foster® 100/6 (Beclomethasone Dipropionate 100 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Puffs b.i.d., Versus Symbicort® 200/6 (Budesonide 200 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Inhalations b.i.d., on Parameters of Small Airway Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01351792	A3
2295	WHO ICTRP	NCT01353235	A Prospective Randomized Trial of Systemic Corticosteroids (Oral Prednisolone) in Severe Exacerbation of COPD Requiring Ventilatory Assistance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353235	A3
2296	WHO ICTRP	NCT01354067	Effects of High-repetitive Single Limb Training on Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With COPD Compared to a Control Group - A Prospective, Single Blind, Randomized Controlled Multicenter Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354067	E5
2297	WHO ICTRP	NCT01354782	An Open, Single Centre, Single and Repeated Dose Study to Investigate the Pharmacokinetic Profile of Roflumilast and Roflumilast N-oxide After Administration of 500 µg Dose of Roflumilast in Healthy Chinese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354782	E5
2298	WHO ICTRP	NCT01354938	Outcome Study to Evaluate the Role of Klaricid XL (Clarithromycin Extended Release) in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB) and Its Impact on Quality of Life Measured by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354938	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2299	WHO ICTRP	NCT01355809	A Single Centre, Exploratory, Phase II, Cross-over, Randomised Trial, Evaluating the Effect of Spontaneously Breathing Helium/Oxygen 65%/35% to Either Spontaneously Breathing N2/O2 65%/35% or Non-Invasive Ventilated Nitrogen/Oxygen 65%/35% on the Six-Minute Walking Distance in Severe COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355809	A3
2300	WHO ICTRP	NCT01355978	Acceptability, Comfort, and Exercise Tolerance Using a Non-invasive Ventilation System in Patients With Moderate-to-Severe COPD (PRIDE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355978	E5
2301	WHO ICTRP	NCT01357460	Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema Due to alpha1 Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01357460	A3
2302	WHO ICTRP	NCT01360294	The Development of a Questionnaire to Assess Symptoms of Small Airways Disease in Patients With Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01360294	E5
2303	WHO ICTRP	NCT01360788	GOLD Stage I COPD: Is it Really a Disease ? Exercise Tolerance, Muscle Function and Response to Bronchodilation in GOLD Stage I COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01360788	E5
2304	WHO ICTRP	NCT01361139	Detection and Characterization of Cardio-Pulmonary Patho-Physiological States and Diseases by Transthoracic Parametric Doppler (TPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01361139	E5
2305	WHO ICTRP	NCT01361451	Myotrace: A Phase II Evaluation of a Novel Critical Illness Monitoring System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01361451	E5
2306	WHO ICTRP	NCT01361984	Inspiratory Capacity and HRCT Comparison of Nebulized Arformoterol (Brovana) vs. Dry-powder Inhaler Salmeterol (Serevent)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01361984	A3
2307	WHO ICTRP	NCT01362257	An Open-label, Two Period Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of 14C-GSK573719, Administered as Single Dose of an Oral Solution and an Intravenous Infusion, to Healthy Male Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01362257	E5
2308	WHO ICTRP	NCT01362855	Advance Care Planning Evaluation in Hospitalized Elderly Patients: A Multicenter, Prospective Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01362855	E5
2309	WHO ICTRP	NCT01363531	Clinical Trial for the Assessment of Delayed Antibiotic Treatment Strategies in the Non-complicated Acute Respiratory Tract Infections in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363531	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2310	WHO ICTRP	NCT01364181	The Impact of Udenafil on Exercise Capacity in Severe COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01364181	A3
2311	WHO ICTRP	NCT01364519	A Randomized, Double-Blind (3rd Party Open), Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Study To Determine The Effects Of A Single Inhaled Dose Of 500 MCG Fluticasone Propionate On Induced Sputum Neutrophils Following Inhaled Lipopolysaccharide (LPS) Challenge In Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01364519	E5
2312	WHO ICTRP	NCT01365286	Heart Rate Lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients With Obstructive Airway Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01365286	A3
2313	WHO ICTRP	NCT01366469	Inflammatory Biomarkers Predict Pulmonary Outcomes in Coronary Artery Bypass Grafting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366469	E5
2314	WHO ICTRP	NCT01369810	Outcome Study Following Reimbursement Changes in the Use of Fixed Combination Inhalers in Patients With Asthma or COPD in Iceland	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01369810	E5
2315	WHO ICTRP	NCT01371149	A Clinical Trial to Optimise Patient-ventilator Interaction in Patients With Chronic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01371149	A3
2316	WHO ICTRP	NCT01372072	A Pilot Study to Investigate the Physiological and Clinical Effects of Heated Humidification During Non-Invasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01372072	E5
2317	WHO ICTRP	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01372410	A3
2318	WHO ICTRP	NCT01372462	A Pilot Study of the Physiologic Effects of Using the Breathe Technologies Noninvasive Open Ventilation System During Constant Work Rate Exercise in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01372462	E5
2319	WHO ICTRP	NCT01376245	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Dry Powder Inhaler Compared With Placebo in Subjects of Asian Ancestry With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376245	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2320	WHO ICTRP	NCT01376388	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 Mcg Once-daily in Combination With GW642444 25 Mcg Once-daily Via Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376388	A3
2321	WHO ICTRP	NCT01376830	Biomarkers and Clinical Characteristics That Identify the Risk of an Exacerbation Following Viral Upper Respiratory Tract Infections in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376830	E5
2322	WHO ICTRP	NCT01377051	Acute Effect of Indacaterol Maleate on Static and Dynamic Lung Volume in COPD Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377051	A3
2323	WHO ICTRP	NCT01377428	A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12 µg b.i.d.) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377428	A3
2324	WHO ICTRP	NCT01377675	Assessment of an Interactive Education Tool to Disseminate Best Practice Recommendations on Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377675	E5
2325	WHO ICTRP	NCT01377818	Prospective Aleatory Study of Non Invasive Mechanical Ventilation Versus Respiratory Rehabilitation in Hypercapnic Stable Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377818	A3
2326	WHO ICTRP	NCT01378039	Evaluation of Pathogenetic Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01378039	E5
2327	WHO ICTRP	NCT01378520	The Effect of Ketoconazole on Breathlessness During Resistive Load Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01378520	A3
2328	WHO ICTRP	NCT01380405	Effectiveness of an Educational Intervention for Managing Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Primary Care: A Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380405	A3
2329	WHO ICTRP	NCT01380470	Prevalence of Undiagnosed Sufferers in Murcia :Cross-sectional Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380470	E5
2330	WHO ICTRP	NCT01380626	Effects of Exercise Training on Quadriceps Gene Expression in COPD-patients in Comparison to Alpha-1-Antitrypsin-deficiency-patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380626	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2331	WHO ICTRP	NCT01380639	Effects of Vibration Training During a Three-week Rehabilitation on Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) III/IV-Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380639	E5
2332	WHO ICTRP	NCT01380652	Effects of Whole Body Vibration Training on Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) III/IV-Patients During a Three-week Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380652	E5
2333	WHO ICTRP	NCT01381367	Phase 4 Study of PPSV23 Pneumococcal Vaccine in COPD Patients Using High Daily Dose of Inhaled Corticosteroid	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381367	A3
2334	WHO ICTRP	NCT01381406	Impact of Initiating Tiotropium Alone Versus Initiating Tiotropium in Combination With Fluticasone Propionate/Salmeterol Xinafoate Combination (FSC) on Chronic Obstructive Pulmonary Disease-related Outcomes in Patients With Pre-existing Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381406	E5
2335	WHO ICTRP	NCT01381458	Differences in the Risk of Re-hospitalization and Other COPD-related (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Exacerbations and Costs for Patients Receiving Fluticasone Propionate-salmeterol Xinafoate Combination 250/50mcg (FSC) Versus Anticholinergics [i.e. Tiotropium (TIO) and Ipratropium or Combination Ipratropium-albuterol (IPR) Post-hospitalization or ED Visit for the Treatment of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381458	E5
2336	WHO ICTRP	NCT01381471	Fluticasone Propionate-salmeterol Combination Adherence in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381471	E5
2337	WHO ICTRP	NCT01382368	Acute Effect of Sildenafil on Exercise Tolerance and Functional Capacity in COPD, IPF and Post Pneumonectomy Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01382368	A3
2338	WHO ICTRP	NCT01383655	The Efficacy of Intravenous Magnesium in Acute Wheezy Bronchitis in Small Children - a Randomized, Controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01383655	E1
2339	WHO ICTRP	NCT01384981	Effects of Non-invasive Ventilation on Exercise Capacity and Quality of Life in COPD-patients GOLD III/IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01384981	E5
2340	WHO ICTRP	NCT01385696	Study Evaluating Preference, Satisfaction and Ease of Use of Inhalers in COPD Diagnosed Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01385696	A3
2341	WHO ICTRP	NCT01387178	Outcomes From Initial Maintenance Therapy With Fluticasone Propionate 250/Salmeterol 50 (FSC) or Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01387178	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2342	WHO ICTRP	NCT01387230	A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01387230	A3
2343	WHO ICTRP	NCT01388166	ADESPI: Adherence to Spiriva® in Patients With COPD, Measured by Morisky-8 (MMAS-8) Scale, in Routine Medical Practice in Central & Eastern European Region	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01388166	E5
2344	WHO ICTRP	NCT01388218	Non-interventional Cross-over Study to Reduce Items of the Draft PROactive Tools as a Measure of Physical Activity in Daily Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01388218	E5
2345	WHO ICTRP	NCT01388920	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Doses of Tesamorelin in Stable Ambulatory COPD Subjects With Muscle Wasting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01388920	A3
2346	WHO ICTRP	NCT01391559	Efficacy of Inhaling Bronchodilator Medications in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Have a Low Peak Inspiratory Flow Rate	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01391559	E5
2347	WHO ICTRP	NCT01393015	Using a Closed-loop System for Oxygen Delivery (FreeO2) to Optimize Oxygentherapy in Patients With Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01393015	E2
2348	WHO ICTRP	NCT01393145	Multicenter, Phase III, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed-dose Combination of Formoterol/Fluticasone and Salmeterol/Fluticasone in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01393145	A3
2349	WHO ICTRP	NCT01393379	Effect of Endoscopic Lung Volume Reduction (ELVR) on Pulmonary Hypertension (PH) in Patients With Severe Emphysema and Pulmonary Hypertension	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01393379	E5
2350	WHO ICTRP	NCT01395875	Outcomes for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Moderate Exacerbators Initiating Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01395875	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2351	WHO ICTRP	NCT01395888	A 12week Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) 100/25 Mcg Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on Arterial Stiffness Compared With Tiotropium Bromide 18 Mcg Delivered Once Daily Via a HandiHaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01395888	A3
2352	WHO ICTRP	NCT01397396	Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01397396	A3
2353	WHO ICTRP	NCT01397721	Pulmonary Vascular Changes in Early Chronic Obstructive Pulmonary (MESA-COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01397721	E5
2354	WHO ICTRP	NCT01397890	A Randomised, Parallel-group, Open-label, Multicentre, 3-month Phase IV, Efficacy and Tolerability Study of Budesonide/Formoterol (Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5µg/Inhalation, 2 Inhalations Twice Daily) Added to Tiotropium (Spiriva™ 18 µg/Inhalation, 1 Inhalation Once Daily) Compared With Tiotropium (Spiriva™ 18 µg/Inhalation, 1 Inhalation Once Daily) Alone in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01397890	A3
2355	WHO ICTRP	NCT01398072	A Phase III Single-blind, Randomised Placebo Controlled Trial of Long Term Therapy in Patients With Stable COPD Using Moxifloxacin, Azithromycin and Doxycycline: a Bayesian Decision Analysis, Including Other Criteria, Will be Used to Distinguish the Optimal Antibiotic Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01398072	A3
2356	WHO ICTRP	NCT01398111	Open-label, Randomized, Single-dose, Placebo-controlled, 4-way Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of Glycopyrrolate and Formoterol in Healthy Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01398111	E5
2357	WHO ICTRP	NCT01398943	Regulation of Nitric Oxide Bioavailability in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mechanistic Approach	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01398943	E5
2358	WHO ICTRP	NCT01402297	Hydrogen Peroxide and Nitrite Reduction in Exhaled Breath Condensate of COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01402297	E5
2359	WHO ICTRP	NCT01404000	Phase II Study Exploring Efficacy and Safety of Iodinated Activated Charcoal in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01404000	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2360	WHO ICTRP	NCT01405222	Objective Measure of COPD Exacerbation Using the Hull Automated Cough Recorder. Verifying Use of Automated Recording Systems in Measuring Symptoms Associated With a COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01405222	E5
2361	WHO ICTRP	NCT01410422	Exhaled Breath Analysis in Patients With COPD and Bronchiectasis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01410422	E5
2362	WHO ICTRP	NCT01415518	Efficacy and Tolerability Study of Symbicort Turbuhaler(160/4.5µg/Inhalation,2inhalations Twice Daily) Added to Atrovent (20µg/Inhalation, 2 Inhalations 4 Times Daily)+Theophylline SR(0.1g/Tablet, 1 Tablet p.o. Twice Daily) Compared With Atrovent+Theophylline SR in Severe COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01415518	A3
2363	WHO ICTRP	NCT01416480	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of "Theobromine Capsule 300mg" as an Antitussive Agent in Acute Cough Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01416480	E5
2364	WHO ICTRP	NCT01416701	Vitamin D and COPD. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Effect of Vitamin D on Withdrawal From Pulmonary Rehabilitation and Exercise Endurance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01416701	A3
2365	WHO ICTRP	NCT01418469	The Effects of Exercise on the Metabolic Fate of Branched Chain Amino Acids in Relation to Aging and Chronic Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01418469	E5
2366	WHO ICTRP	NCT01418768	Effects of an Inpatient Rehabilitation for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) III/IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01418768	E5
2367	WHO ICTRP	NCT01419158	Targeted Detection of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Patients Referred for Pulmonary Function Testing	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01419158	E5
2368	WHO ICTRP	NCT01419379	Epidemiologic Review and Prospective Observation of COPD and Health in Korea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01419379	E5
2369	WHO ICTRP	NCT01420445	Randomized, Double-blind, Placebo/Active-controlled, Multi-center, Phase 3 Clinical Trial to Investigate the Safety/Tolerability and Efficacy of YHD001 After Oral Administration in Patients With Acute or Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01420445	A3
2370	WHO ICTRP	NCT01421082	Evaluation of Physiologic Parameters to Study the Mechanism of Action of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil (LVRC) in Subjects With Homogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01421082	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2371	WHO ICTRP	NCT01422681	Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Patients With Severe COPD Exacerbation Failing Noninvasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01422681	A3
2372	WHO ICTRP	NCT01423071	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung Und Pulmonale Hypertonie: Prävalenz Und Lebensqualität	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01423071	E5
2373	WHO ICTRP	NCT01423227	Benefits and Costs of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01423227	A3
2374	WHO ICTRP	NCT01424098	A Randomized Controlled Trial of Balance Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424098	E5
2375	WHO ICTRP	NCT01424137	Inspiratory Flow Parameters With Placebo Dry Powder Inhalers, Easyhaler and Diskus; an Open, Randomised, Multicentre Study in Patients With Asthma or COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424137	E5
2376	WHO ICTRP	NCT01424527	Validation of the New COPD Assessment Test Translated Into Korean in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424527	E5
2377	WHO ICTRP	NCT01425801	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.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425801	A3
2378	WHO ICTRP	NCT01425814	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 Strengths of LAS100977 QD Compared to Placebo and an Active Comparator in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425814	A3
2379	WHO ICTRP	NCT01426009	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Seven Arm, Four-Period Cross-over, Incomplete Block Design, 7-Day Dosing Study to Assess the Dose-Response, Safety, and Efficacy of EP-101 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426009	A3
2380	WHO ICTRP	NCT01426581	Effectiveness of Interventions to Teach Respiratory Inhaler techNique (E-TRaIN)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426581	A3
2381	WHO ICTRP	NCT01426893	Observational Study to Evaluate the Correctness of the Use of Inhaler Device in Patients With Asthma or Chronic Obstruct	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426893	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2382	WHO ICTRP	NCT01427673	Phase III Single-blind Randomized Controlled Trial of Bipap Versus CPAP in Overlap Syndrome	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01427673	A3
2383	WHO ICTRP	NCT01429376	1) Pulmonary Function in CHF; 2) COPD Prevalence, Underdiagnosis and Overdiagnosis in CHF Patients and Its Independent Predictors; 3) Are There Signs of Systemic Inflammation in CHF With or Without COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01429376	E5
2384	WHO ICTRP	NCT01431625	Effects of Exercise Training on Systemic Inflammation an Muscle Repair According to the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotype	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01431625	A3
2385	WHO ICTRP	NCT01431911	Outcomes Associated With Early or Delayed Maintenance Treatment Post-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01431911	E5
2386	WHO ICTRP	NCT01435538	The Impact of Care Pathways on Interprofessional Teamwork: an International Cluster Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435538	E5
2387	WHO ICTRP	NCT01437397	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437397	A3
2388	WHO ICTRP	NCT01437540	A Long-Term, Randomized, Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437540	A3
2389	WHO ICTRP	NCT01437748	Small Airways Evaluation and Peripheral Effect of Two Bronchodilators in Healthy Subjects and Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437748	A3
2390	WHO ICTRP	NCT01437878	A Phase 2, Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Inhaled Iloprost on Endurance Time During Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437878	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2391	WHO ICTRP	NCT01441934	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Sildenafil in the Treatment of Patients With Pulmonary Hypertension Associated to Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01441934	A3
2392	WHO ICTRP	NCT01443845	A 52-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Roflumilast 500 µg on Exacerbation Rate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With a Fixed-Dose Combination of Long-Acting Beta Agonist and Inhaled Corticosteroid (LABA/ICS)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443845	A3
2393	WHO ICTRP	NCT01448564	Effects of Light-emitting Diodes (LED) on Peripheral Muscle Function, Exercise Tolerance and Cardiorespiratory Response During Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448564	E5
2394	WHO ICTRP	NCT01448850	A Phase 2 Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448850	A3
2395	WHO ICTRP	NCT01449175	A Registry Study of the AeriSeal® System or Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449175	E5
2396	WHO ICTRP	NCT01449292	Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449292	A3
2397	WHO ICTRP	NCT01449799	A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Single Dose, Four Way Cross-over Study to Compare the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK961081 and Fluticasone Propionate When Administered Alone, Concurrently and as a Combination Blend in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449799	E5
2398	WHO ICTRP	NCT01452932	Muscle Training Effectiveness in the Degree of Dyspnea and Aerobic Capacity in COPD in an Institution Health Service Provider in the Department of Antioquia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01452932	A3
2399	WHO ICTRP	NCT01453478	A Single Centre, 5-Period, Randomized Study To Evaluate The Relative Bioavailability Of An Immediate Release Tablet Formulation And Prototype Bioenhanced Formulations Of GSK1325756 In Healthy Elderly Subjects During Suppression Of Gastric Acid Secretion	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01453478	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2400	WHO ICTRP	NCT01455129	Early Intervention With Tiotropium (Spiriva) in Chinese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel, Multicentre Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01455129	A3
2401	WHO ICTRP	NCT01455402	An Observational Study to Assess Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Associated Illness in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or Congestive Heart Failure (CHF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01455402	E5
2402	WHO ICTRP	NCT01456494	Teaching Use of Respiratory Inhalers (TURI)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01456494	A3
2403	WHO ICTRP	NCT01457833	Endoscopic Lung Volume Reduction by Implantation of Endobronchial Valves (EBV) vs. Intrabronchial Valves (IBV) in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01457833	A3
2404	WHO ICTRP	NCT01460082	Endothelial Dysfunction and Systemic Inflammation in Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460082	E5
2405	WHO ICTRP	NCT01460108	Utility of the AeriSeal System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema and Collateral Ventilation Assessed by the Chartis System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460108	A3
2406	WHO ICTRP	NCT01460264	BIG3 - An Open Prospective Longitudinal Pulmonary-cardiovascular Cohort Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460264	E5
2407	WHO ICTRP	NCT01462929	A Multiple Dose, Double-blind, Double-dummy, Placebo Controlled, Parallel Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Twice Daily Inhaled Aclidinium Bromide 400 µg Compared to Placebo and to Tiotropium Bromide in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462929	A3
2408	WHO ICTRP	NCT01462942	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combinations Compared With Individual Components and Placebo When Administered to Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462942	A3
2409	WHO ICTRP	NCT01463644	Mepolizumab in COPD With Eosinophilic Bronchitis: A Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01463644	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2410	WHO ICTRP	NCT01464567	Comparison Between Spontaneous Breathing Trials Through Pressure-Support Ventilation or "T" Tube in the Weaning of Mechanical Ventilation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01464567	A3
2411	WHO ICTRP	NCT01464736	Impact of Aerobic Physical Training Associated With Noninvasive Ventilation on COPD Patient Functionality - A Controlled Randomized Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01464736	E5
2412	WHO ICTRP	NCT01465906	Efficacy and Safety of Tulobuterol Patch Combined With Tiotropium Bromide for Relieving Dyspnea Symptom of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01465906	A3
2413	WHO ICTRP	NCT01466712	Randomized Double-blind Placebo-controlled Crossover Study to Evaluate the Effects of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate Combination Therapy on Small Airways Function in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466712	A3
2414	WHO ICTRP	NCT01470274	Safety of the CO-rebreathing Method in Stable Coronary Artery Disease and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01470274	E5
2415	WHO ICTRP	NCT01471171	A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, 2 Period Crossover Clinical Trial to Assess the Effect of Aclidinium Bromide 400 µg BID on Exercise Endurance in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471171	A3
2416	WHO ICTRP	NCT01471587	Fibre Specific Signalling in the Locomotor Myopathy of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471587	E5
2417	WHO ICTRP	NCT01474707	Assessing Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Knowledge, Beliefs, and Health Literacy in Chinese Immigrant Adults With a Diagnosis of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01474707	E1
2418	WHO ICTRP	NCT01475045	Multicenter, Prospective, Non Interventional Observational Study in Treatments of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475045	E5
2419	WHO ICTRP	NCT01475812	Daily Activities Are Sufficient to Induce Dynamic Pulmonary Hyperinflation and Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475812	E5
2420	WHO ICTRP	NCT01476072	31P MRS Ischaemic Exercise Optimisation and COPD Myopathy Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01476072	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2421	WHO ICTRP	NCT01476813	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	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01476813	A3
2422	WHO ICTRP	NCT01476995	Prognostic Indicators as Provided by the EPIC ClearView	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01476995	E5
2423	WHO ICTRP	NCT01478646	The Effect of Reflective Breathing Therapy Compared With Conventional Breathing Therapy on Dyspnoea and Activity in Patients With COPD III-IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01478646	E5
2424	WHO ICTRP	NCT01480882	"A Prospective, Cross-over Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Mechanical Percussor "LEGA" Compared With Conventional Chest Physiotherapy in Adults With Chronic Bronchiectasis or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01480882	A3
2425	WHO ICTRP	NCT01481506	Efficacy Of Multiparametric Telemonitoring On Respiratory Outcomes In Elderly People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01481506	E2
2426	WHO ICTRP	NCT01481727	Exacerbation's Prevention in Patients With COPD in GOLD IV Stage (Very Severe) With Non Invasive Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01481727	A3
2427	WHO ICTRP	NCT01482000	Detection and Intervention on Mild/Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Traditional Chinese Medicine Treatment and Application	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01482000	A3
2428	WHO ICTRP	NCT01483534	Evaluation of the Innovative Pulmonary Solutions (IPS) System for Targeted Lung Denervation (TLD) Therapy in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A Safety Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01483534	E2
2429	WHO ICTRP	NCT01483625	A 12 Week Randomised, Placebo-controlled, Double Blind, Parallel Group, Multicenter Trial to Assess the Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide (18mcg) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Experiencing an Acute Respiratory Infection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01483625	A3
2430	WHO ICTRP	NCT01486186	Detection and Intervention on Mild/Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Traditional Chinese Medicine Treatment and Application	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01486186	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2431	WHO ICTRP	NCT01488019	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety of Long-Term Use of Perforomist® (Formoterol Fumarate) Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01488019	A3
2432	WHO ICTRP	NCT01489241	Renewing Health RCT in Central Greece for the Evaluation of Short-term Telehealth Follow up After Hospital Discharge for COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489241	E5
2433	WHO ICTRP	NCT01491802	A 4-week Randomized, Double-blind, Crossover Study to Assess the Effect of a New LABA/LAMA Combination Versus LAMA Alone on Exertional Dyspnea, Exercise Endurance and Neuromechanical Coupling in Patients With GOLD Stage II COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01491802	A3
2434	WHO ICTRP	NCT01493544	Prevalence Study and Regular Practice (Diagnosis and Treatment) Among General Practitioners in Populations at Risk of COPD in Latin America	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01493544	E5
2435	WHO ICTRP	NCT01494610	A Comparative Bioavailability Study to Compare the Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Effects of Fluticasone Propionate and Salmeterol Delivered by Fluticasone Propionate/ Salmeterol Combination in a Capsule-based Inhaler and a Multi-dose Dry Powder Inhaler, in Moderate Asthma Patients and Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01494610	A3
2436	WHO ICTRP	NCT01494896	An Open-Label Study to Explore the Impact of Inhaled Treprostinil Sodium on Ventilation Perfusion Matching When Used for Treatment of Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01494896	E5
2437	WHO ICTRP	NCT01495780	Feasibility and Cost Effectiveness of Physiological Monitoring at Home in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01495780	E5
2438	WHO ICTRP	NCT01498081	A Randomised, Double-blind, Placebo and Active Controlled, Multi-centre, 6 Way Cross-over, Single-dose Phase IIa Study to Investigate the Local and Systemic Effects of 3 Different Doses of Inhaled AZD2115 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01498081	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2439	WHO ICTRP	NCT01499433	Prospective, Open-label Study of the Efficacy and Safety of Caspofungin for the Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis Underlying Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499433	A3
2440	WHO ICTRP	NCT01499485	Effects of Acetazolamide on the Duration of Mechanical Ventilation in Patients With Metabolic Alkalosis. Phase III Multicenter Double-blinded Clinical Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499485	A3
2441	WHO ICTRP	NCT01499550	Nocturnal Transnasal Insufflation in Patients With COPD and Hypercapnia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499550	E5
2442	WHO ICTRP	NCT01505543	Proprioceptive Postural Control and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01505543	E5
2443	WHO ICTRP	NCT01505556	Proprioceptive Postural Control and Diaphragm Paresis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01505556	E5
2444	WHO ICTRP	NCT01507415	Do the SPPB and 4-metre Gait Speed Predict Hospital Readmission in Patients Hospitalised for Acute Exacerbation if COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01507415	E5
2445	WHO ICTRP	NCT01507844	Continuous Positive Airway Pressure Effect on Air Trapping, Endurance Time in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01507844	E5
2446	WHO ICTRP	NCT01509703	Respiratory Physiology Measurements Under Transnasal High Flow Therapy in Patients With Tracheostoma After Long Term Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01509703	E5
2447	WHO ICTRP	NCT01510041	Effects of Respiratory Muscle Training and Respiratory Exercise in Exercise Tolerance, Performing Daily Life Activities and Quality of Life of Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01510041	E2
2448	WHO ICTRP	NCT01512043	Breathing Control in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Intervention With Device-guided Breathing Control in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512043	E5
2449	WHO ICTRP	NCT01512836	A Randomized Controlled Trial to Determine Outcome and Cost Effectiveness of Case Management of Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Danish Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512836	E2
2450	WHO ICTRP	NCT01512992	Renewing Health RCT in Catalonia for the Evaluation of Home Telehealth Follow-up After Hospital Discharge for COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512992	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2451	WHO ICTRP	NCT01513460	A Multicenter, Randomized, Blinded, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety of NVA237 Compared to Tiotropium Added on to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513460	A3
2452	WHO ICTRP	NCT01513616	Mechanisms of Dyspnea Relief Following Exercise Training in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513616	E5
2453	WHO ICTRP	NCT01513655	Home Non Invasive Ventilation (NIV) Treatment for COPD-patients After a NIV-treated Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513655	A3
2454	WHO ICTRP	NCT01513980	RENEWING HEALTH - Large Scale Pilot in Veneto Region: Life-long Monitoring in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513980	E2
2455	WHO ICTRP	NCT01514266	Effect of Curcumin on Lung Inflammation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01514266	E5
2456	WHO ICTRP	NCT01515709	Is the Short Physical Performance Battery a Useful Outcome Measure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease ?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01515709	E5
2457	WHO ICTRP	NCT01516437	A Study to Assess Immunity to Specific Microbial Antigens in Healthy Smokers and Non-smokers and in Subjects With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Aged Between 45-75 Years	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516437	A3
2458	WHO ICTRP	NCT01516528	Assessment of Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in European Symptomatic Subjects From Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516528	E5
2459	WHO ICTRP	NCT01518075	Breathing-swallowing Interaction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for an Acute Exacerbation: Impact of Non Invasive Ventilation. Physiological Evaluation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01518075	E5
2460	WHO ICTRP	NCT01520064	Post Market Registry Study of the AeriSeal System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520064	E5
2461	WHO ICTRP	NCT01520376	A Prospective Randomized Trial to Asses the Efficacy of an Early Psychiatric Intervention (Psychiatric Counseling) Compared to Usual Care in a Cohort of Patients Hospitalized for an Acute Exacerbation of COPD in Prevention of Re-exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520376	E2
2462	WHO ICTRP	NCT01520740	Collateral Ventilation Effects on Response to AeriSeal System Treatment in Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520740	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2463	WHO ICTRP	NCT01521377	A Randomised, Placebo-controlled, Incomplete Block, Four Period Crossover , Repeat Dose Study to Evaluate the Effect of the Inhaled GSK573719/Vilanterol Combination and GSK573719 Monotherapy on Electrocardiographic Parameters, With Moxifloxacin as a Positive Control, in Healthy Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521377	E5
2464	WHO ICTRP	NCT01521390	Randomized, Double-blind, 5 Period Cross Over Study Assessing Lung Function in Healthy Volunteers Following Single Inhalations of GSK573719 Inhalation Powder From Two Configurations of the Novel Dry Powder Inhaler	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521390	E5
2465	WHO ICTRP	NCT01521572	Effect of the Use of Salbutamol on the Mechanical Properties of the Respiratory System of Healthy Individuals, Smokers and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521572	E5
2466	WHO ICTRP	NCT01522092	The Effect of Escitalopram on Exacerbation Rates and Quality of Life in Patients With Anxiety Associated With Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522092	A3
2467	WHO ICTRP	NCT01522729	Impact of Somatosensory Feedback on Peripheral Muscle Fatigue and Exercise Tolerance in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522729	E5
2468	WHO ICTRP	NCT01522859	The Efficacy of Telehealth Monitoring in the Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522859	E2
2469	WHO ICTRP	NCT01523470	A Pilot Randomised Controlled Trial of Withdrawal of Non-invasive Ventilation in COPD Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01523470	A3
2470	WHO ICTRP	NCT01526642	Home Non-invasive Ventilation Versus Long-term Oxygen Therapy in COPD Survivors of Acute Hypercapnic Respiratory Failure. A Multicenter Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01526642	A3
2471	WHO ICTRP	NCT01527773	The Obstructive Pulmonary Disease Outcomes Cohort of Switzerland (TOP DOCS): Phenotypes and Vascular Damage in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527773	E5
2472	WHO ICTRP	NCT01528267	A Randomised, Double Blind, Sham Controlled Trial of Autologous Blood Lung Volume Reduction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01528267	A3
2473	WHO ICTRP	NCT01529489	Effect of the Combined (Aerobic/Resisted) and Interval Physical Training on Oxygen Uptake and Heart Rate On-kinetics Responses in Patients With Moderate to Very Severe COPD: Double-blind, Randomized, Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01529489	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2474	WHO ICTRP	NCT01529632	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Once Daily QVA149 Versus the Once Daily Concurrent Administration of QAB149 Plus NVA237 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01529632	A3
2475	WHO ICTRP	NCT01530412	Long Term Evaluation of Activity Levels Post Pulmonary Rehabilitation: 1 Year Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01530412	E2
2476	WHO ICTRP	NCT01536262	A Randomised, Double-blind, Parallel-group Study to Assess the Safety and Efficacy of 52 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed-dose Combination (2.5µg / 5µg, 5µg / 5µg) and Olodaterol (5 µg) Delivered by the RESPIMAT Inhaler in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536262	A3
2477	WHO ICTRP	NCT01536587	Effects of Bronchodilatation With Salmeterol on the Autonomic Nervous System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536587	A3
2478	WHO ICTRP	NCT01537627	Effects of a Long-term Physical Training Program on Pulmonary and Systemic Aspects in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01537627	E2
2479	WHO ICTRP	NCT01538667	Non-blinded, Single Dose, Single Centre Trial to Assess the Pulmonary Deposition as Well as Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of 99mTc Labeled Ciprofloxacin When Delivered as a Single Dose From a Dry Powder Inhaler to Healthy Subjects With and Without Charcoal Block and Patients Suffering From Bronchiectasis and COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01538667	E5
2480	WHO ICTRP	NCT01539421	The Use of Home Exercise Program Based on Interactive Entertainment Computer System in Patients With Moderate to Severe COPD: Its Feasibility and Effects on Exercise Performance, Physical Activity, Dyspnea, and Quality of Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01539421	E5
2481	WHO ICTRP	NCT01539434	Behavioral Medicine Intervention to Maintain Physical Capacity and Level of Physical Activity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01539434	A3
2482	WHO ICTRP	NCT01541852	An Evaluation Of Losmapimod in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Systemic Inflammation Stratified Using Fibrinogen (EVOLUTION)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01541852	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2483	WHO ICTRP	NCT01543217	Use of a Respiratory Care Practitioner Disease Management (RCP-DM) Program for Patients Hospitalized With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543217	E2
2484	WHO ICTRP	NCT01543828	A Phase IV, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Exploratory, Single-dose Crossover Study With Indacaterol 75 µg Compared to Placebo, Assessing Time to Patient's Perception of Onset of Effect in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543828	A3
2485	WHO ICTRP	NCT01543919	A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Once-Daily Orally Administered PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On A Background Of Tiotropium Bromide	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543919	A3
2486	WHO ICTRP	NCT01544543	Validation of HealthCare Standards in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01544543	E5
2487	WHO ICTRP	NCT01545011	Effects of Inspiratory Muscle Training Combined With a Pulmonary Rehabilitation Program Versus a Program of Pulmonary Rehabilitation Alone on Dyspnea: a Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01545011	E5
2488	WHO ICTRP	NCT01545128	A Retrospective Case-control Study Comparing the Direct Healthcare Costs of Conventionally Managed COPD Patients With Those Who Have Completed a Pulmonary Rehabilitation Programme	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01545128	E5
2489	WHO ICTRP	NCT01549028	The Prevalence, Correlations and Effectiveness of Intervention of Osteoporosis in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549028	E2
2490	WHO ICTRP	NCT01549483	Differences in Small Airways Disease Between Asymptomatic and Symptomatic Subjects With Airway Hyperresponsiveness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549483	E5
2491	WHO ICTRP	NCT01550679	Early Detection of COPD Patients in GOLD 0 (Smokers) Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01550679	E5
2492	WHO ICTRP	NCT01551082	Outpatient Chest Tube Management Following Thoracic Resection Improves Patient Length of Stay and Satisfaction Without Compromising Outcomes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551082	E5
2493	WHO ICTRP	NCT01551316	A Phase Ib Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety of Repeated Administration, Intravenous MN-221 in Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551316	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2494	WHO ICTRP	NCT01551758	A 12-month, Open Label, Randomised, Effectiveness Study to Evaluate Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) Compared With the Existing COPD Maintenance Therapy Alone in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	A3
2495	WHO ICTRP	NCT01551888	A Phase 2a, Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study To Determine The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Acclidinium/Formoterol 400/12 µg Fixed Dose Combination Via Almirall Inhaler And Formoterol 12 µg Via Foradil® Aerolizer® In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551888	A3
2496	WHO ICTRP	NCT01551953	BEAM COPD: Breathing, Education, Awareness and Movement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551953	A3
2497	WHO ICTRP	NCT01552031	Monitoring COPD Patients at Home by a Forced Oscillation Technique Device	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01552031	E5
2498	WHO ICTRP	NCT01553812	The Assessment of Airway Resistance and Airtrapping in Elderly COPD Patients by Forced Oscillation Technique (FOT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01553812	E5
2499	WHO ICTRP	NCT01554072	Home-based Pulmonary Rehabilitation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01554072	E2
2500	WHO ICTRP	NCT01554488	Inhaled Fluticasone Effects on Upper Airway Patency in Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01554488	E5
2501	WHO ICTRP	NCT01554774	Observational Study of Comparison of Echocardiographic Markers of Right Ventricular Function and Electrocardiographic Signs of Chronic Cor Pulmonale in Elderly Patient With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01554774	E5
2502	WHO ICTRP	NCT01555593	Effect of Prolonged Decubitus on Bronchial Inflammation in COPD Patients Evaluated by Expired NO Concentration Assessment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01555593	A3
2503	WHO ICTRP	NCT01556139	Evaluation of the Effectiveness of Respiratory Muscle Training by the Technique of Hypocapnia Hyperpnea (Spirotiger) in COPD and CHF Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01556139	E5
2504	WHO ICTRP	NCT01558817	Changing the Paradigm of In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation With Informed Assent	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01558817	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2505	WHO ICTRP	NCT01559051	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Intra-venous Implantation of Autologous Adipose-Derived Stem Cells in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01559051	A3
2506	WHO ICTRP	NCT01560741	Randomized Trial Comparing Telemedicine Monitoring and Titration in Patients Initiating Non-invasive Ventilation With Usual Care (TELEMOTIV Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01560741	E2
2507	WHO ICTRP	NCT01561625	Signaling Pathway Activation in the Quadriceps of Patients With COPD After an Acute Bout of Resistance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01561625	E5
2508	WHO ICTRP	NCT01563757	An Investigation Into The Potential Roles Of Vasoactive Intestinal Peptide And Substance P In The Pathophysiology Of Plastic Bronchitis And Protein Losing Enteropathy In Children With Palliated Single Ventricle Physiology	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01563757	E5
2509	WHO ICTRP	NCT01564043	Internet Walking Program and Pedometer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01564043	E5
2510	WHO ICTRP	NCT01564953	Vitamin D, Magnesium And Calcium In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01564953	E5
2511	WHO ICTRP	NCT01566604	A 26-week Treatment, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of NVA237 (50 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566604	A3
2512	WHO ICTRP	NCT01566773	A Randomized, Double Blind (Test Products and Placebo), Chronic Dosing (14 Days), Four Period, Eight Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross Over, Multi Center Study to Assess Efficacy and Safety of Six Doses of PT001 in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Spiriva® Handihaler® (Tiotropium Bromide, Open Label) as An Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566773	A3
2513	WHO ICTRP	NCT01566968	Novel Endpoints in Cough Challenge Testing.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566968	E5
2514	WHO ICTRP	NCT01571999	A Single-blind, Non-randomized Pharmacokinetic and Safety Study of Single Dose of GSK573719 and GSK573719 + GW642444 Combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Renal Impairment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01571999	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2515	WHO ICTRP	NCT01572792	A Phase III, Long-term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01572792	A3
2516	WHO ICTRP	NCT01572948	A Placebo-controlled Trial of Roflumilast (Daliresp) on Markers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01572948	E5
2517	WHO ICTRP	NCT01573481	Pressure Controlled Ventilation Versus Pressure Support Ventilation During the Night: New Strategy of Mechanical Ventilation Weaning?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01573481	E5
2518	WHO ICTRP	NCT01575327	Using a Closed-loop System for Oxygen Delivery (FreeO2) to Optimize Exercise Tolerance During Walk in Patients With COPD, Oxygen Therapy and Hypercapnia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01575327	E5
2519	WHO ICTRP	NCT01576068	Efficiency of COPD Case Finding Program by Spirometry in High-risk Customers of Urban Community Pharmacies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01576068	E2
2520	WHO ICTRP	NCT01577329	Mindfulness Meditation Intervention in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01577329	E5
2521	WHO ICTRP	NCT01577680	An Open-label, Non-randomized, Pharmacokinetic and Safety Study of Single Dose GSK573719 + GW643444 (VI) Combination and Repeat Doses of GSK573719 in Healthy Subjects and in Subjects With Moderate Hepatic Impairment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01577680	E5
2522	WHO ICTRP	NCT01580072	REGions of Europe WorkiNg toGether for HEALTH (Renewing Health)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580072	E2
2523	WHO ICTRP	NCT01580215	Long Term Follow up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580215	E5
2524	WHO ICTRP	NCT01580423	The Role of Substance P on Percpetion of Breathlessness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580423	E5
2525	WHO ICTRP	NCT01581086	Identify and Characterize Populations at Risk for Developing Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01581086	E5
2526	WHO ICTRP	NCT01582958	The Effect of Osteopathic Manipulative Treatment on Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Correlating Pulmonary Function Tests With Biochemical Alterations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01582958	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2527	WHO ICTRP	NCT01584739	A Phase I, Single Centre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Inhaled Doses of AZD8683 in Healthy Volunteers and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01584739	E5
2528	WHO ICTRP	NCT01587079	A Randomized, Double Blind, (Test Products), Chronic Dosing (7 Days), Four Period, Eight Treatment , Incomplete Block, Cross Over, Multi Center Study to Assess Efficacy and Safety of Five Doses of PT003, One Dose of PT001 and One Dose of PT005 in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Spiriva® Handihaler® (Tiotropium Bromide 18 µg, Open Label) as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01587079	A3
2529	WHO ICTRP	NCT01592656	Long-term Effects of Non-invasive Ventilation in Hypercapnic COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01592656	A3
2530	WHO ICTRP	NCT01596023	Evaluation of Effect of Breathe Ventilation System on Work of Breathing in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01596023	E5
2531	WHO ICTRP	NCT01597882	Improved Targeting of Admission Avoidance Interventions in Older People With Long-term Conditions:An Observational,Longitudinal Study Exploring the Feasibility of Measures of Strength as a Monitoring Aid in Patients Receiving Case Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01597882	E5
2532	WHO ICTRP	NCT01599871	Multicenter 52 Weeks Double Blind Placebo-controlled Trial for the Assessment of Theophylline on Top of Combination Therapy in Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01599871	A3
2533	WHO ICTRP	NCT01599884	Effects of High-Dose N-Acetylcysteine on Respiratory Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial-1	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01599884	E2
2534	WHO ICTRP	NCT01601977	Validation of the AVAPS AE Algorithm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Non-randomised Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01601977	A3
2535	WHO ICTRP	NCT01602237	Preventing Respiratory Health Problems in Bakery Employees.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01602237	E5
2536	WHO ICTRP	NCT01602523	Effect of Symbicort on Sleep Quality in Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01602523	A3
2537	WHO ICTRP	NCT01606930	A Pilot Study to Improve Patient-Doctor Communication	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01606930	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2538	WHO ICTRP	NCT01607398	A 12-week Randomised, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Anti-inflammatory Effects of ADOAIR® 50/250mcg Twice Daily Compared With Placebo Twice Daily in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01607398	A3
2539	WHO ICTRP	NCT01608490	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01608490	A3
2540	WHO ICTRP	NCT01610037	A Placebo and Active Controlled Study to Assess the Long-term Safety of Once Daily QVA149 for 52 Weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01610037	A3
2541	WHO ICTRP	NCT01610921	Determining the Optimal Dry Powder Adenosine Provocation Test to Assess Small Airways Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01610921	E5
2542	WHO ICTRP	NCT01611870	Engineering Validation of the AVAPS-AE Algorithm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01611870	E5
2543	WHO ICTRP	NCT01612572	A Registry Study on Safety Surveillance of Xiyanping (a Chinese Medicine Injection) Used in China	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01612572	E5
2544	WHO ICTRP	NCT01612793	Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation With the AlphaCore Device for Management of Bronchoconstriction in Patients Hospitalized With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01612793	A3
2545	WHO ICTRP	NCT01613326	A 12-week Treatment, Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NVA237 (50 µg o.d.) Compared to Tiotropium (18 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01613326	A3
2546	WHO ICTRP	NCT01615484	Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs Recovered From Non-Heart-Beating Donors to Assess Transplant Suitability	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01615484	A3
2547	WHO ICTRP	NCT01615783	Clinical and Economic Burden of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Medicaid Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01615783	E5
2548	WHO ICTRP	NCT01618721	Detection and Characterization of Pulmonary Disease by Transthoracic Doppler (TTD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01618721	E5
2549	WHO ICTRP	NCT01619098	Evaluating Sequential Strategies to Reduce Readmission in a Diverse Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619098	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2550	WHO ICTRP	NCT01619540	Study of the Valsalva Manoeuvre in the Diagnosis of Left Ventricular Failure During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619540	E5
2551	WHO ICTRP	NCT01620645	The Mechanisms of Inflammation and Immunity in COPD and Their Relationship to Exacerbations and Disease Progression.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01620645	E5
2552	WHO ICTRP	NCT01621685	The Role of Age on the Human Cough Reflex	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01621685	E5
2553	WHO ICTRP	NCT01624792	Eicosapentaenoic Acid and Protein Modulation to Induce Anabolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Aim 2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01624792	E5
2554	WHO ICTRP	NCT01626521	Value of Prothrombin Fragment F1+2 in the Diagnosis of Pulmonary Embolism in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626521	E5
2555	WHO ICTRP	NCT01626937	Multicenter National Randomized Controlled Open Label Study Assessing Interest of Non Invasive Ventilation in out-of Hospital Setting During Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. VeNIS BPCO	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626937	E5
2556	WHO ICTRP	NCT01627327	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily Via the HandiHaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627327	A3
2557	WHO ICTRP	NCT01627418	Warm Homes for Elder New Zealanders: a Community Trial of People With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627418	E2
2558	WHO ICTRP	NCT01627639	A Randomized Trial to Evaluate Effectiveness of Acetazolamide in COPD Patients Developing Metabolic Alkalosis During Invasive Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627639	A3
2559	WHO ICTRP	NCT01627743	CorRELation Between Patient PERception of the Ability to Perform Morning Activities and Findings on Clinical Examination in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627743	E5
2560	WHO ICTRP	NCT01630200	Effects of ROFLUMILAST on Markers of Subclinical Atherosclerosis In Stable COPD; the ELASTIC-trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01630200	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2561	WHO ICTRP	NCT01631019	Influence of Long-term Cell-phone Based Home Exercise on Biomarkers, Skeletal Muscle and Mortality in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01631019	A3
2562	WHO ICTRP	NCT01631162	Application of Nanotechnology and Chemical Sensors for Lung Diseases by Respiratory Samples	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01631162	E2
2563	WHO ICTRP	NCT01633697	Study of the Effects of Education on Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01633697	E5
2564	WHO ICTRP	NCT01634620	Use of FeNO to Identify Eosinophilic Inflammation in Patients Age 40 Years and Above With Chronic Obstructive Airways Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01634620	E5
2565	WHO ICTRP	NCT01635361	Understanding and Appraising the New Medicine Service in England	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01635361	E2
2566	WHO ICTRP	NCT01636076	A Randomized, Double-blind, 12-week Treatment, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) Compared With Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate (50 µg/500 µg b.i.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636076	A3
2567	WHO ICTRP	NCT01636401	Efficacy and Safety of 400 µg Twice Daily of Aclidinium Bromide vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636401	A3
2568	WHO ICTRP	NCT01636713	A 24-week Randomised, Double-blind and Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 Mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo Inhalation Powder Delivered Once-daily Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636713	A3
2569	WHO ICTRP	NCT01636726	WEUKBRE5554: IMI PROTECT (Work Package 2): Use of Long Acting beta2 Adrenoceptor Agonists and Acute Myocardial Infarction (AMI)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636726	E5
2570	WHO ICTRP	NCT01639274	Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in HIV-patient Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639274	E5
2571	WHO ICTRP	NCT01639963	Effects of High-Dose N-Acetylcysteine on Respiratory Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial-2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639963	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2572	WHO ICTRP	NCT01640288	Human Lung Regional Ventilation Defect Severity Measured by Fluorine-19 Gas MRI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01640288	A3
2573	WHO ICTRP	NCT01644045	Prehospital Emergency Care of Obstructive Respiratory Emergencies With the Use of Teleconsultation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644045	E5
2574	WHO ICTRP	NCT01644734	Assessment of Health-status of Patients With COPD on Maintenance Therapy With Spiriva HH Measured by CAT Test	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644734	E5
2575	WHO ICTRP	NCT01644916	"Consultation Liaison and Integrated Care for COPD Patients With Psychiatric Co-Morbidity"	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644916	E2
2576	WHO ICTRP	NCT01645358	Hypercapnic Acute Respiratory Failure: Is the Helmet an Effective Interface?"	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01645358	A3
2577	WHO ICTRP	NCT01645800	Effects of Lysozyme On Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Randomised Placebo-Controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01645800	A3
2578	WHO ICTRP	NCT01646008	Correlation Between Carbon Dioxide Measured in End of Exhalation and Arterial Blood in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Intensive Care Unit With Nasal Cannula	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01646008	E5
2579	WHO ICTRP	NCT01646424	Validation of Questionnaire and Assessment of Patient Satisfaction for Budesonide/Formoterol Fix Combination DPI in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01646424	E5
2580	WHO ICTRP	NCT01648621	Program of Integrated Care for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01648621	E2
2581	WHO ICTRP	NCT01649310	Effects of Whole Body Vibration Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: a Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01649310	E5
2582	WHO ICTRP	NCT01650480	HELPing Older People With Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Towards the End of Their Lives: Developing, Piloting and Refining a Practical Intervention (HELP-COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01650480	E2
2583	WHO ICTRP	NCT01651676	Evaluation of the VQ11 Auto-questionnaire of Quality of Life in Pneumology Investigation, During the Implementation of a Long-acting Bronchodilator Treatment of Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01651676	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2584	WHO ICTRP	NCT01653730	A Comparative Pilot Study of the Efficacy of Three Portable Oxygen Concentrators During a 6-Minute Walk Test in Patients With Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653730	E5
2585	WHO ICTRP	NCT01655199	Measurement of Exertional Dyspnea in the Primary Care Setting in Patients With COPD, Phase III: Sensitivity of the Step Test to Detect Improvement in Dyspnea Following Bronchodilation in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01655199	E5
2586	WHO ICTRP	NCT01655667	Improving Diagnosis of COPD Through Characterisation of Comorbidities Present at, and Healthcare Utilisation Prior to, Diagnosis of COPD in UK. A Retrospective Primary Care Database.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01655667	E5
2587	WHO ICTRP	NCT01656421	Assessment of Risk in Chronic Airways Disease Evaluation (ARCADE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01656421	E5
2588	WHO ICTRP	NCT01657487	Comparing Treatment Efficacy With High and Medium Dose of Fluticasone in Combination With Salmeterol in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01657487	A3
2589	WHO ICTRP	NCT01658020	Clinical Trials to Evaluate Efficacy and Safety of Zabofloxacin Tablet 400mg and Moxifloxacin Tablet 400mg After Multi-dose Oral Administration in Patients With Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658020	A3
2590	WHO ICTRP	NCT01658046	Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation as an Adjunct to Exercise Training in Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658046	E5
2591	WHO ICTRP	NCT01661244	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Two Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Treatment With Single and Repeat Doses of Inhaled RV568 in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01661244	E5
2592	WHO ICTRP	NCT01661374	The Effect of Humidification on Mucus Rheology	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01661374	E5
2593	WHO ICTRP	NCT01662986	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel Group, Multi Center Study to Assess the Safety and Efficacy of Tiotropium Bromide (18 µg) Delivered Via the HandiHaler® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects Recovering From Hospitalization for an Acute Exacerbation (Hospital Discharge Study 2)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01662986	A3
2594	WHO ICTRP	NCT01663948	International Plastic Bronchitis Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663948	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2595	WHO ICTRP	NCT01663987	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel Group, Multi Center Study to Assess the Safety and Efficacy of Tiotropium Bromide (18 µg) Delivered Via the HandiHaler® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects Recovering From Hospitalization for an Acute Exacerbation (Hospital Discharge Study 1)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663987	A3
2596	WHO ICTRP	NCT01664767	Placebo Controlled Study Evaluating the Modulatory Effects of Sulfur Thermal Water Inhalation on Superoxide Anion Levels in Exhaled Breath Condensate in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01664767	E5
2597	WHO ICTRP	NCT01671540	Evaluation of the Effects of Intrapulmonary Percussive Ventilation Using Functional Respiratory Imaging	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01671540	E5
2598	WHO ICTRP	NCT01673685	Randomised Crossover Trial of Portable Oxygen Cylinders Versus Battery Powered Portable Oxygen Concentrators	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01673685	A3
2599	WHO ICTRP	NCT01676688	Safety Study of Alfalastin (Human Alpha-1 Antitrypsin, 33.33 mg/ml) Administered at Home to Patients Suffering From Severe Forms of Primary Deficiency in Alpha-1 Antitrypsin, Phenotype PIZZ or PISZ, With Pulmonary Emphysema.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01676688	E5
2600	WHO ICTRP	NCT01679314	A Prospective, Single Site, Randomized, Controlled, Parallel Group Study in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Stage III and IV Using AlphaCore or Sham (Control, Not Active) as a Prophylactic Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679314	E5
2601	WHO ICTRP	NCT01679782	Phase 1 Impact of Nocturnal Desaturations on Central Motor Drive in COPD Patients: A New Insight on the Systemic Effects of the Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679782	E5
2602	WHO ICTRP	NCT01679808	Pressure Dependent Tracheal Obstruction in Copd Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679808	E5
2603	WHO ICTRP	NCT01682018	Clinical Trial to Evaluate the Value of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valves in Patients With Single Lung Transplantation and Overinflation of the Native Lung	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682018	E5
2604	WHO ICTRP	NCT01682447	Pulmonary Rehabilitation: Effects on Cognitive Functioning, Mood, Anxiety, and Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682447	E5
2605	WHO ICTRP	NCT01682850	Pulmonary Rehabilitation Before Lung Cancer Resection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682850	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2606	WHO ICTRP	NCT01682863	A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682863	A3
2607	WHO ICTRP	NCT01684384	Correlation of Functional Respiratory Imaging Parameters With Lung Function Parameters and Patient Reported Outcome Measures During Exacerbation of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01684384	E5
2608	WHO ICTRP	NCT01686893	STIT-1 Evaluation of Safety and Efficacy of Shorttime TNI Treatment in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01686893	E5
2609	WHO ICTRP	NCT01690949	Single-blind Evaluation of the Effect of PUR118 on Ozone Induced Airway Inflammation in Healthy Normal Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01690949	E5
2610	WHO ICTRP	NCT01691131	Effects of Two Training Protocols in Physical Activity in Daily Life and Balance in Patients With COPD: Land Versus Water	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691131	E2
2611	WHO ICTRP	NCT01691482	A 4-Week Randomized Cross-Over Study to Evaluate Daily Lung Function Following the Administration of Albuterol/Salbutamol and Ipratropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691482	A3
2612	WHO ICTRP	NCT01691547	A Randomized, Double-blind, Single Dose, Four Way Cross-over Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol Following Single Inhaled Doses of Umeclidinium/Vilanterol Blend + Fluticasone Furoate, Umeclidinium + Vilanterol, Fluticasone Furoate + Vilanterol and Fluticasone Furoate + Umeclidinium in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691547	E5
2613	WHO ICTRP	NCT01691885	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691885	A3
2614	WHO ICTRP	NCT01692444	Role of Fibrocytes in the Bronchial Remodelling of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692444	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2615	WHO ICTRP	NCT01693003	Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Assess the Effects of Indacaterol 150 µg d.o. Compared to Tiotropium Bromide 5 µg d.o. on Dyspnea, Dynamic Pulmonary Hyperinflation and Exercise Tolerance in Patients With Moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01693003	A3
2616	WHO ICTRP	NCT01693146	Evaluation of Safety and Efficacy of Short-time TNI® Treatment in Patients With COPD and Hypercapnia Acute Testing of Oxygen Demand Using TNI® vs. Standard Insufflation in COPD Patients With Hypercapnia at Rest	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01693146	E5
2617	WHO ICTRP	NCT01694628	Psychosocial-Behavioral Therapy for Patients With Advanced COPD and Depression	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694628	E5
2618	WHO ICTRP	NCT01694732	Efficacy of Varenicline Associated With Intensive Counselling Versus Placebo of Varenicline Associated With Intensive Counselling on Smoking Cessation at the Acute Phase of an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A Multicenter Randomized Double-blind Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694732	A3
2619	WHO ICTRP	NCT01694771	A Randomised, Double Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Olodaterol 5µg (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) Compared to Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Placebo (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[ANHELTO TM 1]	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694771	A3
2620	WHO ICTRP	NCT01695265	Feel Breathe, Restriction Device Ventilatory Nasal (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01695265	E5
2621	WHO ICTRP	NCT01696058	A Randomised, Double Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Olodaterol 5µg (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) Compared to Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Placebo (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[ANHELTO TM 2]	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01696058	A3
2622	WHO ICTRP	NCT01696916	Development of the Partial Pressure of Carbon Dioxide During 6-min Walking Test and at Night in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01696916	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2623	WHO ICTRP	NCT01697332	Functional Applications of Hyperpolarized 129Xe MRI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697332	A3
2624	WHO ICTRP	NCT01697696	A Multi-center, Randomized, Double-blind, 52-week Study to Assess the Safety of NVA237 Compared to QAB149 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697696	A3
2625	WHO ICTRP	NCT01698151	Prognosis and Treatment of COPD in Primary Care-use of Biomarkers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01698151	E5
2626	WHO ICTRP	NCT01699685	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Single-dose Study to Assess the Effect of the QAB149 and NVA237 Combination Versus QAB149 Alone on Inspiratory Capacity in Patients With Moderate or Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01699685	A3
2627	WHO ICTRP	NCT01700296	COPD, Inflammation and Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700296	E2
2628	WHO ICTRP	NCT01701869	Microbiology & Immunology of the Chronically-inflamed Airway (RESP RES-001 (117027))	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701869	E5
2629	WHO ICTRP	NCT01701934	Impact of Roflumilast on Visceral Adiposity and MetaBolic Profile in Chronic Obstructive Lung Disease: a Randomized and Controlled Trial: the RAMBO Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701934	A3
2630	WHO ICTRP	NCT01702363	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 Mcg Once-daily Via Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01702363	A3
2631	WHO ICTRP	NCT01703052	A Placebo-controlled Double-blind Single and Repeated Ascending Dose Study to Investigate the Safety and Tolerability of Inhaled CHF 6001 in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703052	E5
2632	WHO ICTRP	NCT01703416	CorRELation Between Patient PERception of the Ability to Perform Morning Activities and Findings on Clinical Examination in COPD Patients Receiving Inhaled Combined Therapy (Corticosteroid/Long Acting β 2-agonist) - RELIEF Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703416	E5
2633	WHO ICTRP	NCT01703624	An Investigation of the Efficacy, Tolerability and Safety of a Range of Doses of Orally Inhaled Glycopyrronium Bromide (PSX1002-GB pMDI) in Male and Female Patients With Moderate or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703624	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2634	WHO ICTRP	NCT01703845	A Randomised, Open-label, Parallel-group Trial to Assess Pharmacokinetics and Safety of Tiotropium + Olodaterol Fixed-dose Combination (2.5 µg/ 5 µg, 5 µg/ 5 µg) Delivered by the RESPIMAT Inhaler After 3 Weeks Once Daily Treatment in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703845	E5
2635	WHO ICTRP	NCT01704404	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multiple-Dose, Five-Period, Incomplete-Block, Crossover Study to Examine the Pharmacodynamics, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of TD-4208 for 7 Days in Subjects Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01704404	A3
2636	WHO ICTRP	NCT01706328	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 Mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 Mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01706328	A3
2637	WHO ICTRP	NCT01706536	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of EP-101 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLDEN-2 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease Via Electronic Nebulizer)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01706536	A3
2638	WHO ICTRP	NCT01708278	Phase I/II Study to Determine the Safety and Efficacy of Quercetin in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01708278	A3
2639	WHO ICTRP	NCT01709864	A 12-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NVA237 in Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709864	A3
2640	WHO ICTRP	NCT01709903	A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol / Glycopyrronium Bromide) Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709903	A3
2641	WHO ICTRP	NCT01710449	Evaluation of Regional Ventilation in Normal Subjects and Subjects With Airway and Lung Disorders (COPD, Asthma, Emphysema, Small Airway Disease and Cystic Fibrosis) Using 19F MRI of Inert Perfluorinated Gases Mixed With Oxygen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01710449	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2642	WHO ICTRP	NCT01712386	The Effects of Dietary Nitrate Supplementation on the Oxygen Cost of Moderate-Intensity Exercise and Functional Capacity in Mild-Moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712386	E5
2643	WHO ICTRP	NCT01712516	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712516	A3
2644	WHO ICTRP	NCT01712854	Investigating the Effects of Symbicort on the Ventilatory Kinematics in Patients With Obstructive Disease With Optoelectronic Plethysmography	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712854	A3
2645	WHO ICTRP	NCT01713075	Symbicort Turbuhaler 30/60 Special Clinical Experience Investigation for Long-term Use for COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01713075	E5
2646	WHO ICTRP	NCT01713335	Proteasis Evaluation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01713335	E5
2647	WHO ICTRP	NCT01713413	Effects of an Oxymizer Versus Conventional Nasal Cannula on Endurance Time in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease IV (COPD) or Interstitial Lung Disease (ILD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01713413	E5
2648	WHO ICTRP	NCT01715298	A 12-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NVA237 in Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01715298	A3
2649	WHO ICTRP	NCT01715311	A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy of Indacaterol With That of Placebo in Patients With COPD Who Have Not Previously Received Maintenance COPD Medication, Using Blinded Tiotropium as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01715311	A3
2650	WHO ICTRP	NCT01715337	Effects of Pulmonary Rehabilitation on Muscle Fibre Composition and Capillaries in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01715337	E5
2651	WHO ICTRP	NCT01716520	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01716520	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2652	WHO ICTRP	NCT01716598	IPS-II Study: Evaluation of the Innovative Pulmonary Solutions (IPS) System for Targeted Lung Denervation (TLD) Therapy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A Pilot Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01716598	E2
2653	WHO ICTRP	NCT01718067	Efficacy of Vakum Technology in Patients With Chronic Hypersecretion.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718067	E5
2654	WHO ICTRP	NCT01718496	Physiological Mechanisms of Dyspnea Relief and Improved Exercise Tolerance After Treatment With Oral Morphine in Patients With Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718496	A3
2655	WHO ICTRP	NCT01719263	Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance (STEP-UP) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01719263	E2
2656	WHO ICTRP	NCT01719822	Physical Activity Augmentation Using Pedometers During Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01719822	E5
2657	WHO ICTRP	NCT01720680	Open-label, Prospective Exploratory Study to Assess the Effects of the AlphaCore® Device on Central and Peripheral Airway Dimensions in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01720680	E5
2658	WHO ICTRP	NCT01722370	Can Muscle Dysfunction in COPD be Altered by Oxygenation in Patients With Intermittent Hypoxia on Exertion?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01722370	A3
2659	WHO ICTRP	NCT01722773	Trial of Non-invasive Ventilation for Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01722773	E2
2660	WHO ICTRP	NCT01726244	Effectiveness of an Self-care Program in the Prevention of Admissions of Patients With Hospitalizations Potentially Avoidable: Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01726244	E2
2661	WHO ICTRP	NCT01727024	Study to Evaluate the Preference, Satisfaction and Correct Use of Inhalers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727024	A3
2662	WHO ICTRP	NCT01727037	A Feasibility and Safety Study of Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation for the Treatment of Severe Bullous Emphysema (BIABI Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727037	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2663	WHO ICTRP	NCT01727141	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727141	A3
2664	WHO ICTRP	NCT01727219	COPD Assessment Test Can Predict Depression	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727219	E5
2665	WHO ICTRP	NCT01727518	The Austrian LEAD (Lung hEart sociAl boDy) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727518	E5
2666	WHO ICTRP	NCT01728220	A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel, Randomized, Clinical Dose-Confirming Study Of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide (iNO) In Subjects With World Health Organization (WHO) Group 3 Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On Long Term Oxygen Therapy (LTOT)INHALE 1	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728220	A3
2667	WHO ICTRP	NCT01728571	LungVITamin D and Omega-3 Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728571	E2
2668	WHO ICTRP	NCT01730404	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 (1200 µg Daily) in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730404	A3
2669	WHO ICTRP	NCT01731015	A Pilot Study for Evaluation of Regional Lung Function in Normal Subjects and Subjects With Airway and Lung Disorders Using 1H Magnetic Resonance Imaging With Oxygen as a Contrast Agent	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01731015	E5
2670	WHO ICTRP	NCT01734473	Casein Protein and Leucine Supplementation to Induce Anabolism in COPD Patients and Healthy Elderly	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01734473	E5
2671	WHO ICTRP	NCT01734629	Pulmonary Disease in Patients Referred for Coronary CT and Association Between Spirometric Abnormalities and Coronary Calcium Score.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01734629	E5
2672	WHO ICTRP	NCT01739387	A Randomised, Open-label, Cross-over Study of Flutiform® BAI and Flutiform® pMDI Devices in Adolescents and Adult Subjects With Persistent Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to Assess Patient Handling.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01739387	E5
2673	WHO ICTRP	NCT01739751	Effect of a Program of Physical Activity Enhancement Using Pedometers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01739751	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2674	WHO ICTRP	NCT01741480	Comparing an Early Warning Alert With a Standardized Triage Intervention to Standard Care for the Management of Hospitalized Patients on General Hospital Wards.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01741480	E5
2675	WHO ICTRP	NCT01741935	Is COPD Patient Mobility in Combination With Other Parameters a Sensitive Measure and Predictive Indicator for Early Detection of Exacerbations in COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01741935	E5
2676	WHO ICTRP	NCT01742338	Determining Optimal Dose of Corticosteroids in COPD Exacerbations: A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01742338	A3
2677	WHO ICTRP	NCT01744028	A 52-week Multi-center Randomized Trial to Evaluate Remote Patient Monitoring Using the EXACT Patient-reported Outcome Tool on Reduction of Hospitalizations From Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Compared to Those Managed by Usual Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01744028	E2
2678	WHO ICTRP	NCT01744093	Doxycycline for COPD in HIV-Infected Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01744093	E2
2679	WHO ICTRP	NCT01745419	Prevalence of Different Haptoglobin Phenotypes in Patients With COPD- Frequent Exacerbators Versus Non Exacerbators	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01745419	E5
2680	WHO ICTRP	NCT01747694	The Effectiveness of Multi-respiratory Muscle Training on Respiratory Function in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01747694	E5
2681	WHO ICTRP	NCT01748279	The Effects of Atorvastatin Treatment in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748279	A3
2682	WHO ICTRP	NCT01749462	Oxis 9mcg Turbuhaler Clinical Experience Investigation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01749462	E5
2683	WHO ICTRP	NCT01753427	Perception of Symptom Variability in Chinese COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01753427	E5
2684	WHO ICTRP	NCT01754844	A Double-blind Placebo-controlled, Randomised, Single Centre, First Time in Man Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Inhaled Doses of AZD7624 in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01754844	E5
2685	WHO ICTRP	NCT01757015	A 26-week Multi-center Randomized Double-blind Study to Compare Efficacy and Safety of NVA237 Versus Placebo as an add-on to Maintenance Therapy With Fixed-dose Combination Salmeterol/Fluticasone Propionate in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01757015	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2686	WHO ICTRP	NCT01758055	Safety Study of Endobronchial Transplantation of Autologous Mesenchymal Stem Cells Derived Bone Marrow in Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01758055	E2
2687	WHO ICTRP	NCT01758744	TAPIT-1: Treatment of Pulmonary Hypertension Associated COPD With Inhaled Treprostinil-1	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01758744	E5
2688	WHO ICTRP	NCT01759199	The Six-minute Stepper Test : Marker of Exercise Tolerance's Evolution During Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD ?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01759199	E5
2689	WHO ICTRP	NCT01760304	Evaluation of Changes in Cardiac Function in COPD Patients With Resting Hyperinflation After Administration of Budesonide/Formoterol (Symbicort®) Compared With Placebo	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01760304	A3
2690	WHO ICTRP	NCT01761006	A Single-Center Exploratory Study to Evaluate FeNO Using the NIOX MINO® Device in COPD Patients Aged ≥40 Years During and Following Recovery From an Acute COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01761006	E5
2691	WHO ICTRP	NCT01762800	Evaluating the Control of COPD Symptoms in Patients Treated With Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Alone, ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Alone or ADOAIR 50/250mcg Plus Tiotropium Bromide 18mcg	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762800	A3
2692	WHO ICTRP	NCT01762865	Acute Bronchitis in Korea:Associated Microorganisms and Clinical Findings.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762865	E5
2693	WHO ICTRP	NCT01762917	Influence of Bag Volume Variation in Inert Gas Rebreathing Pulmonary Blood Flow Measurements on the Reproducibility in Patients With Pulmonary Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762917	E5
2694	WHO ICTRP	NCT01764165	Pathogenesis and Outcomes of Sleep Disordered Breathing in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01764165	E2
2695	WHO ICTRP	NCT01766544	Asthma and COPD Guideline Implementation: Lessons Learned on Recruitment of Primary Care Physicians to a Knowledge Translation Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01766544	E2
2696	WHO ICTRP	NCT01768754	Repeatability and Utility of the Usual and Fast Walking Speeds in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768754	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2697	WHO ICTRP	NCT01772134	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Umeclidinium Bromide (62.5mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily, Umeclidinium Bromide (125mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Versus Placebo to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Over 12 Weeks With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772134	A3
2698	WHO ICTRP	NCT01772147	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallelgroup Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily, Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (125mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Versus Placebo to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Over 12 Weeks in Subjects With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772147	A3
2699	WHO ICTRP	NCT01772342	Effects of a Novel Purifying Device (PureNight) on Sleep Quality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772342	E5
2700	WHO ICTRP	NCT01778062	A Phase ?b, Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol (150? o.d.) vs. Placebo, in Patients With Moderate-to-severe COPD With Destroyed Lung by Tuberculosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01778062	A3
2701	WHO ICTRP	NCT01779960	Understanding in Depth the Physical Inactivity of Patients With COPD: Comparison of the Summer-Winter Variability in the Level of Physical Activity in Daily Life in Brazilian and Belgian Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01779960	E5
2702	WHO ICTRP	NCT01780298	A Biomarker Study to Compare Gene and Protein Expression Profiles in Four Separate Groups of Subjects Including COPD Cases (GOLD Stage 1-2 and Current Smokers With a = 10 Pack Year Smoking History) and Three Control Groups of Matched Non-smoking Subjects (Never Smoked), ex Smokers and Current Smokers, to Identify Novel Biomarkers, to Assess Standard Biomarkers of Inflammation and to Compare Inflammatory Cell Responses and Selected Markers of Inflammation in Blood, Induced Sputum and Nasal Samples.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01780298	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2703	WHO ICTRP	NCT01782326	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group, Active Controlled Study to Compare the Effect of QVA149 (Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide) With Salmeterol/Futicasone on the Rate of Exacerbations in Subjects With Moderate to Very Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01782326	A3
2704	WHO ICTRP	NCT01782768	Comparative Effects of Noninvasive Proportional Assist and Pressure Support Ventilation on Neural Respiratory Drive in Recovering Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(AECOPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01782768	E5
2705	WHO ICTRP	NCT01785433	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing, Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered Via Breath Actuated Inhaler (BAI), SPIRIVA® HandiHaler® and RespiMat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01785433	A3
2706	WHO ICTRP	NCT01785706	COPD Research Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01785706	E5
2707	WHO ICTRP	NCT01786720	Analysis of the Time Taken for Newly Diagnosed COPD Patients to be Prescribed Triple Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01786720	E5
2708	WHO ICTRP	NCT01786928	Impact of Resistance Training During Hospitalization in COPD Patients: a Randomized and Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01786928	E5
2709	WHO ICTRP	NCT01787227	A Two Arm, Multi-Centre Clinical Evaluation of the xTAG Respiratory Viral Panel v3 Test in Patients With Clinical Signs and Symptoms of Respiratory Tract Infection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01787227	E5
2710	WHO ICTRP	NCT01791335	Effect of Noninvasive Ventilation on the Synchrony of the Upper Airways and Inspiration.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01791335	E5
2711	WHO ICTRP	NCT01792271	Novel Therapies for Muco-Obstructive Lung Diseases: Sustained Effects of Hypertonic Saline on Mucociliary Clearance and Clinical Tolerability in Subjects With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01792271	E2
2712	WHO ICTRP	NCT01793649	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Vehicle-Controlled, Single-Dose Study To Characterize The Effect of GS-5737 Enhancement of Mucociliary Clearance (MCC) In Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01793649	E5
2713	WHO ICTRP	NCT01794390	Critical Errors in Pulmojet and Other Devices	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01794390	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2714	WHO ICTRP	NCT01794780	A 1-year Multi-center, Prospective, Cohort Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated With Long-acting Bronchodilator	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01794780	E5
2715	WHO ICTRP	NCT01796392	Lung Function Improvement After Bronchoscopic Lung Volume Reduction With Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01796392	E2
2716	WHO ICTRP	NCT01796730	A 12-week, Double-blind, Multicenter, 3-crossover, Placebo Controlled and Randomized Trial to Investigate the Efficacy and Safety of 10mg and 5mg Bambuterol Tablets Once Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01796730	A3
2717	WHO ICTRP	NCT01797367	Pulmonary Substudy: A Substudy of Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01797367	E5
2718	WHO ICTRP	NCT01800747	Clinical Trial for the Assessment of Delayed Antibiotic Treatment in the Non-complicated Acute Respiratory Tract Infections in Pediatric (Study DAP-Pediatrics)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01800747	E1
2719	WHO ICTRP	NCT01800994	Multicenter, Prospective, Observational, Non Interventional Clinical Trial to Assess the Asthma and COPD Treatment by Inhalation Devices	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01800994	E5
2720	WHO ICTRP	NCT01801722	Using NT-proBNP to Detect Chronic Heart Failure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01801722	E5
2721	WHO ICTRP	NCT01801761	A Simplified Screening Questionnaire to Detect the Existence of Severe Obstructive Sleep Apnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01801761	E5
2722	WHO ICTRP	NCT01806636	Post Market Observational, Prospective, Multi-center Registry Using the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil (LVRC) System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01806636	E5
2723	WHO ICTRP	NCT01809730	Pilot Study: Cardiovascular Events in High Risk Orthopedic Surgical Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01809730	E5
2724	WHO ICTRP	NCT01810692	Cross-sectional Study to Assess the Handling of, Patient Satisfaction, and Preference for Inhalation Devices in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01810692	E5
2725	WHO ICTRP	NCT01811446	Evaluation of Muscle Stimulation Efficiency in Challenging Subjects: A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01811446	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2726	WHO ICTRP	NCT01812447	A Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Clinical Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® Valve System for the Single Lobe Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01812447	E2
2727	WHO ICTRP	NCT01815970	Does Pulmonary Rehabilitation Reduce Neuromechanical Uncoupling of the Respiratory System in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01815970	E5
2728	WHO ICTRP	NCT01817764	DB2114930: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01817764	A3
2729	WHO ICTRP	NCT01817855	A Phase I, Randomized, DoubleBlind Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Inhaled Doses (MAD) of AZD7624 to Healthy Subjects and Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01817855	E5
2730	WHO ICTRP	NCT01821365	End Tidal Carbon Dioxide Monitoring for Evaluating Changes of Arterial Carbon Dioxide After Noninvasive Mechanical Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01821365	E5
2731	WHO ICTRP	NCT01821885	Effectiveness of Spirometry and the Report of Spirometric Test Results by a Primary Care Physician on Smoking Cessation Rate in Adult Smokers: a Randomized Controlled Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01821885	E2
2732	WHO ICTRP	NCT01822795	Cost-effectiveness of Lung Volume Reduction Coil Treatment in Emphysema.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01822795	A3
2733	WHO ICTRP	NCT01823627	Pulmonary Disease in a Psychiatric Inpatient Population, a Screening Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01823627	E5
2734	WHO ICTRP	NCT01824732	a Study of Clinical Safety Monitoring and the Mechanism of Anaphylactic Reaction Used Tanreqing(a Chinese Medicine Injection)in Hospitals in China	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01824732	E5
2735	WHO ICTRP	NCT01825122	Efficacy and Safety of β 2-adrenoceptor Inverse Agonist, Nadolol, In Smoking Cessation of Patients With Pre-existing COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01825122	A3
2736	WHO ICTRP	NCT01825538	Assessment of Pulmonary Specialty Physicians' Approach to Advanced Care Planning in Patients With Chronic Pulmonary Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01825538	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2737	WHO ICTRP	NCT01828788	Postoperative Rehabilitation After Cardiac Surgery in Patients at Risk of Respiratory Complications. Effects of a Continuous Bilateral Infusion of Ropivacaine Through Multihole Catheters.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01828788	A3
2738	WHO ICTRP	NCT01833026	Comparative Effectiveness of COPD Assessment and Management Bundle Versus Usual Care in Patients Suspected of Having COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833026	E2
2739	WHO ICTRP	NCT01833260	Influence of a Distractive Auditory Stimulus on the Rate of Exertion During Pulmonary Rehabilitation Sessions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833260	E5
2740	WHO ICTRP	NCT01834885	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01834885	A3
2741	WHO ICTRP	NCT01837927	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Efficacy of NVA237 (50 µg o.d.) Using Tiotropium (5 µg o.d.) as an Active Control in Brazilian Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01837927	A3
2742	WHO ICTRP	NCT01848093	Molekularbiologische Eigenschaften Des Sputums während Einer Pulmonalen COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01848093	E5
2743	WHO ICTRP	NCT01849159	Clinical Study of the Efficacy and Safety of the Application of Allogeneic Mesenchymal (Stromal) Cells of Bone Marrow, Cultured Under the Hypoxia in the Treatment of Patients With Severe Pulmonary Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01849159	A3
2744	WHO ICTRP	NCT01849341	Clinical Trial Phase III Blind, Parallel Group to Analyze Differences in the Safety of Roflumilast Administered Once a Day on Alternate Days for Two Weeks Compared to the Usual Dosage Once Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01849341	A3
2745	WHO ICTRP	NCT01850173	Effects of Whole Body Vibration Training in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01850173	E5
2746	WHO ICTRP	NCT01852006	Abdominal Binding: a Novel Intervention to Relieve Dyspnea and Improve Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01852006	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2747	WHO ICTRP	NCT01853787	Acute Bronchodilation and Bronchial Inflammation: Nitric Oxide Concentration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Stretching of Airways and Nitric Oxide in Bronchodilation, SANOB Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01853787	A3
2748	WHO ICTRP	NCT01854008	Improving Physical Activity in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Urban Walking Circuits	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854008	E2
2749	WHO ICTRP	NCT01854177	Differentiating the Effects of Substance P and Beta-endorphin in the Perception of Breathlessness During Resistive Load Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854177	E5
2750	WHO ICTRP	NCT01854645	A Randomized, Double Blind, Chronic Dosing, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, Compared With Placebo and Spiriva® Handihaler® (Tiotropium Bromide 18 µg Open-Label) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854645	A3
2751	WHO ICTRP	NCT01854658	A Randomized, Double-Blind (Test Products and Placebo), Chronic Dosing (24 Weeks), Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, Compared With Placebo	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854658	A3
2752	WHO ICTRP	NCT01855022	A Hospital-based Intervention Using Motivational Interviewing and Interactive Voice Response to Reduce Readmissions in Congestive Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855022	E5
2753	WHO ICTRP	NCT01855230	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-Way Crossover Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Clinical Activity of ASM-024 Administered by Dry Power Inhalation to Patients With GOLD 2 (Moderate) or GOLD 3 (Severe) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855230	A3
2754	WHO ICTRP	NCT01855659	A Single-center Study to Assess Peak Inspiratory Flow (PIF) in Different Stages' COPD Patients by Using the In-check Method.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855659	E5
2755	WHO ICTRP	NCT01856231	Lifestyle Physical Activity for People With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01856231	E5
2756	WHO ICTRP	NCT01857323	A Prospective, Open-Label Assessment of the Albuterol Spiromax® DPI Integrated Dose Counter	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01857323	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2757	WHO ICTRP	NCT01860066	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01860066	A3
2758	WHO ICTRP	NCT01860898	A Phase I Study of iPS Cell Generation From Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01860898	E2
2759	WHO ICTRP	NCT01862536	Tadalafil for Pulmonary Hypertension Associated With Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01862536	E2
2760	WHO ICTRP	NCT01865435	IN UTERO SMOKING AND PREMATURE CELLULAR SENESENCE	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01865435	E1
2761	WHO ICTRP	NCT01865500	Two Different Dosages of Nebulized Steroid Versus Parenteral Steroid in the Management of COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01865500	A3
2762	WHO ICTRP	NCT01867762	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ 49095397 (RV568) in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01867762	A3
2763	WHO ICTRP	NCT01867970	RCT It's LiFe! to Evaluate the Effectiveness of the Monitoring and Feedback Tool and the Corresponding Counseling Protocol (Self-management Support Program) to be Executed by Practice Nurses in Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01867970	E2
2764	WHO ICTRP	NCT01870830	Nocturnal Breathing and Sleep in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Staying at Altitude	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01870830	E5
2765	WHO ICTRP	NCT01871025	Early Incentive and Mobilization During COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01871025	E2
2766	WHO ICTRP	NCT01871246	Acute Exacerbation of COPD and Physical Activity - Preliminary Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01871246	E5
2767	WHO ICTRP	NCT01872624	Bone-marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells Associated With One-way Endobronchial Valves in Patients With Pulmonary Emphysema: Safety Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01872624	E5
2768	WHO ICTRP	NCT01873092	AMBULATORY OXIMETRY MONITORING (AOM): a New Approach to Quantify Oxygen Desaturation in Ambulatory COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01873092	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2769	WHO ICTRP	NCT01875302	Comparison of an Electronic Version of Selected COPD PRO Instruments With the Original Versions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01875302	E5
2770	WHO ICTRP	NCT01880177	A Study Designed to Develop and Validate a New Screening Measure for Identifying Undiagnosed At-Risk COPD Cases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01880177	E5
2771	WHO ICTRP	NCT01888705	Complexity of the Airflow at Different Levels of Bronchial Obstruction of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01888705	E5
2772	WHO ICTRP	NCT01889563	Potential Effects of 6 vs 12-weeks of Physical Training on Cardiac Autonomic Function and Functional Capacity in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01889563	E5
2773	WHO ICTRP	NCT01891942	Influence of Trigger Threshold on Controlled Twitch Mouth Pressure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01891942	E5
2774	WHO ICTRP	NCT01892488	Randomized Double Blind Placebo-controlled Study to Demonstrate That Antibiotics Are Not Needed in Moderate Acute Exacerbations of COPD - The ABACOPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01892488	A3
2775	WHO ICTRP	NCT01892566	Using mHealth to Respond Early to Acute Exacerbations of COPD in HIV (mREACH)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01892566	E2
2776	WHO ICTRP	NCT01893476	Tailored Implementation for Chronic Diseases.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01893476	E2
2777	WHO ICTRP	NCT01897298	Effectiveness of an Intervention of Urban Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Randomised Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01897298	E2
2778	WHO ICTRP	NCT01898143	Cardiorespiratory Response During Whole Body Vibration Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or Interstitial Lung Disease (ILD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01898143	E5
2779	WHO ICTRP	NCT01900470	Community Health Worker Support to Help Patients Control Chronic Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01900470	E2
2780	WHO ICTRP	NCT01900873	Effects of Inspiratory Muscle Training on Dyspnea Perception During Exercise in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01900873	E5
2781	WHO ICTRP	NCT01902732	Bronchoscopic Volume Reduction With Valve Implants After Analysis of Interlobar Fissure Integrity and Measurement of Collateral Ventilation in Patients With Severe, Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902732	A3
2782	WHO ICTRP	NCT01902927	Modulation of Dyspnea Perception During Exercise in COPD Patients Using Attentional Distraction : a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902927	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2783	WHO ICTRP	NCT01903772	Effects of Inspiratory Muscle Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01903772	E5
2784	WHO ICTRP	NCT01903850	A PROSPECTIVE, MULTI-CENTER PILOT STUDY OF THE truFREEZE™ SYSTEM TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF CRYO SPRAY ABLATION IN THE TREATMENT OF AIRWAY OBSTRUCTIONS (TruFreeze AIRWAY OBSTRUCTION - "TAO" STUDY)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01903850	E5
2785	WHO ICTRP	NCT01905982	The Effect of Reflective Breathing Therapy Compared With Conventional Breathing Therapy on Dyspnoea, Activity and Parasympathetic Activities in Patients With COPD III-IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01905982	E5
2786	WHO ICTRP	NCT01908933	Study of the AeriSeal System Treatment in Patients With Advanced Non-Upper Lobe Predominant Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01908933	A3
2787	WHO ICTRP	NCT01909544	Muscle Oxygenation and Metabolism in Response to a Localized Fatigue-inducing Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01909544	E5
2788	WHO ICTRP	NCT01911364	A 52-wk Randomized Double Blind Parallel Trial: Combination of Beclometasone+Formoterol+Glycopyrrolate vs Tiotropium and vs Combination of Beclometasone+Formoterol and Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01911364	A3
2789	WHO ICTRP	NCT01917331	A Phase 3 Randomised Double Blind Randomised Parallel Multinational Trial Comparing a Fixed Combination of Beclometasone+Formoterol+Glycopyrrolate to Foster® in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01917331	A3
2790	WHO ICTRP	NCT01917643	A U.S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Comparative Effectiveness of Budesonide/Formoterol (BFC) and Tiotropium Bromide Among COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01917643	E5
2791	WHO ICTRP	NCT01920321	Lung Volume Reduction in COPD Patients With an Inhomogeneous Severe Emphysema Located in the Upper Lobes, by Injecting Warm Saline Through the Bronchoscope Channel	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01920321	A3
2792	WHO ICTRP	NCT01921127	A U.S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Comparative Effectiveness of Budesonide/Formoterol (BFC) vs. Fluticasone/Salmeterol (FSC) Combination in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921127	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2793	WHO ICTRP	NCT01921556	The Improving Care in Chronic Obstructive Lung Disease Study: CAROL Improving Processes of Care and Quality of Life of COPD Patients in Primary Care: A Cluster Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921556	E2
2794	WHO ICTRP	NCT01921712	A Phase I, 2-Part, Single-dose, Placebo and Active-Controlled, Dose-ranging, Trial to Evaluate Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921712	E5
2795	WHO ICTRP	NCT01922180	Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CT Features of Severe Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01922180	E5
2796	WHO ICTRP	NCT01922271	A Randomized, Double-blind, Multicenter, 2-period Single-dose Cross-over Study to Assess the Early Bronchodilation of Glycopyrronium Bromide (44 µg o.d.) Compared to Tiotropium (18 µg. o.d.) in Patients With Moderate to Severe COPD (FAST Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01922271	A3
2797	WHO ICTRP	NCT01923051	Czech National Research Database of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Registry of the Czech Pneumological Society (CPPS) at the Czech Medical Association (CzMA)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01923051	E5
2798	WHO ICTRP	NCT01926275	Noninvasive Positive Pressure Ventilation Added Inspiratory Muscle Training in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926275	E5
2799	WHO ICTRP	NCT01927172	AirSonea Wheeze Detection Study - Multipart Clinical Performance Assessment to Determine Agreement on Wheeze Detection Between AirSonea™ Versus Physician Auscultation and an Expert Panel.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01927172	E5
2800	WHO ICTRP	NCT01931267	An Intervention Study of an Extended Discharge Planning and Disease Management Program on Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01931267	E5
2801	WHO ICTRP	NCT01933789	Health System Intervention to Improve Communication About End-of-Life Care for Vulnerable Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01933789	E2
2802	WHO ICTRP	NCT01933984	Individualized Dosing Schedule of Inhaled Bronchodilator for Endotracheally Intubated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01933984	E2
2803	WHO ICTRP	NCT01937390	Post-Marketing Observational Study of the Impact of Adherence to Treatment With Once-Daily Administered Long-Acting Bronchodilators (LABAs / LAMAs) on Patients Health Related Quality of Life in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01937390	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2804	WHO ICTRP	NCT01939990	Nebivolol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01939990	A3
2805	WHO ICTRP	NCT01941225	Inhaled Iloprost, Dynamic Hyperinflation, and Oxidative Stress in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01941225	A3
2806	WHO ICTRP	NCT01943552	Peri-operative Intervention With Nebulized Ipratropium Bromide in Chinese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01943552	A3
2807	WHO ICTRP	NCT01944176	The Effects of Simvastatin on Th17 Cytokines and Th17 Polarizing Cytokines in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944176	A3
2808	WHO ICTRP	NCT01945398	Effect of Inspiratory Muscle Training in the Ventilatory Muscle Metaboreflex in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01945398	E5
2809	WHO ICTRP	NCT01947218	EFFECT OF SMOKING ON MUCUS HYPERSECRETION MECHANISMS IN ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01947218	E5
2810	WHO ICTRP	NCT01950936	Procalcitonin To Reduce Antibiotics in Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01950936	A3
2811	WHO ICTRP	NCT01951261	Early Assisted Discharge With Generic Community Nursing and Pulmonary Physicians vs Telemonitoring at Home for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01951261	E2
2812	WHO ICTRP	NCT01953523	Clinical Intervention Study: Adverse Events and Clinical Outcomes for the Deployment of Adipose Derived SVF (Rich in Adult Stem Cells and Growth Factors)for Select Orthopedic, Neurologic, Urologic, and Cardio-Pulmonary Conditions.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01953523	E2
2813	WHO ICTRP	NCT01956565	Feasibility of Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Decline Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01956565	E5
2814	WHO ICTRP	NCT01958008	Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Within Dose Groups, Multiple Rising-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and PK of Oral BI 113608 Administered as Tablets Twice Daily Over 4 Weeks in Patients With COPD Associated With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01958008	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2815	WHO ICTRP	NCT01958814	Controlled Randomized Double-blind Study Comparing Salbutamol and Placebo Via Aerosol in Chronic Obstructive Respiratory Insufficiency in Exacerbation Treated With Noninvasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01958814	A3
2816	WHO ICTRP	NCT01959516	Multicenter, Randomized, Blinded, Two-period Cross-over Study to Assess the Effect of Glycopyrronium (44 Micrograms QD) Versus Tiotropium (18 Micrograms QD) on Morning Symptoms and Pulmonary Function in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01959516	A3
2817	WHO ICTRP	NCT01960907	Clinical Trials for Elderly Patients With Multiple Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01960907	E2
2818	WHO ICTRP	NCT01961141	Evaluation of Lung Doppler Signals in Patients With Acute Cardiovascular or Pulmonary Conditions Presenting to the Emergency Medicine Department by a Modified Ultrasound Doppler TCD Device.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01961141	E5
2819	WHO ICTRP	NCT01961245	Effects of Nocturnal Non-invasive Ventilation on Energy Expenditure in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01961245	E5
2820	WHO ICTRP	KCT0000116	Clinical Characteristics of Patients with Tuberculosis Destroyed Lung	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1391	E5
2821	WHO ICTRP	KCT0000371	Study on genes as risk factors related with development and phenotype of COPD.	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1898	E5
2822	WHO ICTRP	KCT0000425	Genotyping to identify genes associated with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and clinical phenotypes	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1985	E5
2823	WHO ICTRP	KCT0000552	Cohort study of COPD in Dusty Area	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=2471	E5
2824	WHO ICTRP	CTRI/2008/091/000062	ON-CALL PHYSIOTHERAPY IN ACUTE COPD EXACERBATIONS IN A RURAL HOSPITAL: A SINGLE BLIND RANDOMISED CONTROL TRIAL	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=102	E1
2825	WHO ICTRP	CTRI/2008/091/000154	A open-labelled, prospective, randomized, two-arm, parallel group 4-week clinical study to assess efficacy & safety of doxophylline extended release 800 mg OD vs doxophylline 400 mg BD in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=171	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2826	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 017	Role of sildenafil in secondary pulmonary artery hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=300	E1
2827	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 111	An open label, comparative, multicentric study to assess the efficacy and safety of fixed dose combination of Formoterol fumarate & Mometasone furoate Dry Powder Inhaler DPI and fixed-dose combination of Formoterol fumarate & Budesonide Dry Powder Inhaler (DPI) for the treatment of bronchial asthma and or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=374	E1
2828	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 112	TO COMPARE THE EVALUATION OF EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF COMBINATION OF SALBUTAMOL 2 mg + BROMHEXINE HCI 8 mg + GUAIFENESIN 100 mg (ASCORIL EXPECTORANT VS SALBUTAMOL 2 mg + GUAIFENESIN 100 mg EXPECTORANT VS SALBUTAMOL 2 mg + BROMHEXINE HCI 8 mg IN THE TREATMENT OF PRODUCTIVE COUGH ASSOCIATED WITH ACUTE BRONCHITIS, AECB, PNEUMONIA AND ASTHMATIC BRONCHITIS IN INDIAN POPULATION	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=375	E1
2829	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 179	A randomized, double blind, prospective, single dose, placebo-controlled, cross over study to evaluate efficacy and safety of arformoterol inhalation solution (R,R-Formoterol) delivered by a nebulizer in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=437	E1
2830	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 215	An open, prospective, multicentre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of Revolizer in healthy volunteers and in subjects with mild asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=468	E1
2831	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 436	A Pilot study on the use of Allogeneic Mesenchymal stem cells with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=654	E1
2832	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 586	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of peak flow master in healthy volunteers and in subjects with mild Asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=786	E1
2833	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000 785	A phase III, open-label, non-randomized, single arm study to assess the efficacy and safety of a Budesonide/Formeterol fumarate/Tiotropium bromide fixed dose combination in MDI for the treatment of the patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=955	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2834	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000856	A Prospective, Non-Randomized Feasibility Study of the Hemolung? Respiratory Assist System in COPD Patients with Acute Respiratory Failure that are at a 50% Risk of Failing Non Invasive Ventilation (NIV)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1015	E1
2835	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/000126	An open, multi-centric clinical trial of Guaifenesin 1200 mg and Codeine Phosphate 60 mg Extended Release Tablets in-patients suffering from Cough associated with the common cold, inhaled irritants and stable chronic bronchitis.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1341	E1
2836	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/000495	A gamma scintigraphy study to determine the lung deposition of inhaled aerosolized radiolabeled budesonide/formoterol(200/6mcg)in patients with COPD and Asthma (Phase IV study)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1670	E1
2837	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001387	An open labeled, cross-over comparative, multicentric study to assess the efficacy and safety of submicronic salbutamol sulphate in 30% ethanol nebulization in hypoxemic conditions and pulmonary hypertension	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2177	E1
2838	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001388	Multi center comparative phase-2 clinical trial to assess the efficacy and safety of L-arginine inhalation in treatment of secondary pulmonary hypertension & associated diseases	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2178	E1
2839	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001389	Phase-2 comparative clinical trial to assess the efficacy and safety of sodium nitrite inhalation in treatment of secondary pulmonary hypertension & hypoxemic conditions	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2179	E1
2840	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001390	Phase-2 comparative clinical trial to assess the efficacy and safety of sodium nitroprusside inhalation in treatment of secondary pulmonary hypertension & hypoxemic conditions (as a life saving/supporting procedure)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2180	E1
2841	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001393	An open labeled, cross-over comparative, multicentric study to assess the efficacy and safety of submicronic salbutamol by dry powder inhalation (DPI) in hypoxemic conditions associated with or leading to pulmonary hypertension	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2182	E1
2842	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/006080	Effectiveness of a locally developed Pulmonary Rehabilitation programme on Functional Capacity, Perceived Dyspnoea, and Quality of Life in COPD Patients in Trivandrum.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2474	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2843	WHO ICTRP	CTRI/2011/07/001873	A one year phase III randomized, open, parallel group study to know the role of doxycycline in treatment of chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3033	E1
2844	WHO ICTRP	CTRI/2011/07/001887	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Proof of Concept, study of 12 week treatment with RBx 10017609 in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2762	E1
2845	WHO ICTRP	CTRI/2011/07/001897	An open prospective real world observational study of use of long term doxycycline in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2961	E1
2846	WHO ICTRP	CTRI/2011/08/001936	A randomized, double blind, multicentric, placebo controlled, phase ? II study assessing the safety and efficacy of intravenous ex-vivo cultured adult allogeneic mesenchymal stem cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3278	E1
2847	WHO ICTRP	CTRI/2011/08/001945	COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF MUSIC AND PROGRESSIVE MUSCLE RELAXATION FOR ANXIETY IN COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3198	E1
2848	WHO ICTRP	CTRI/2011/09/001988	Comparative efficacy of oral N-Acetyl Cysteine Versus inhaled Fluticasone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD) - NIL	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3455	E1
2849	WHO ICTRP	CTRI/2011/09/001994	A MULTICENTRIC OPEN CLINICAL TRAIL TO EVOLVE A EFFICACIOUS HOMOEOPATHIC MEDICINES IN SIMPLE AND MUCOPURULENT CHRONIC BRONCHITIS WITH REGARD TO IMPROVEMENT IN SYMPTOM COMPLEX OF SIMPLE AND MUCOPURULENT CHRONIC BRONCHITIS"	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=599	E1
2850	WHO ICTRP	CTRI/2011/091/000042	Study of efficacy of of 4-weeks doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms-a randomized, open-labeled, pilot trial	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2563	E1
2851	WHO ICTRP	CTRI/2011/091/000182	A randomized double blind parallel group comparative study to evaluate efficacy and safety of triplet combination (Ciclosonide, Tiotropium bromide and Formoterol) and dual combination (Tiotropium bromide and Formoterol) in mild to moderate cases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2694	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2852	WHO ICTRP	CTRI/2011/11/002138	A Pilot Study To Evaluate The Effect Of N-Acetyl Cysteine (NAC) On The Bronchodilator Response With Inhaled Salbutamol And Ipratropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3619	E1
2853	WHO ICTRP	CTRI/2011/11/002142	Clinical Evaluation of Vyaghri Haritaki in the Management of Chronic Bronchitis. - ACT-BTS-2010	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3701	E1
2854	WHO ICTRP	CTRI/2012/01/002347	Assessment of the efficacy and safety of the fixed-dose combination of levofloxacin plus cefpodoxime versus levofloxacin, cefpodoxime and amoxicillin/clavulanic acid monotherapy in patients with community acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4030	E1
2855	WHO ICTRP	CTRI/2012/02/002427	Clinical Evaluation of Vyaghri Haritaki in the Management of Chronic Bronchitis - IMCRP- BTS-2010-2011	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4144	E1
2856	WHO ICTRP	CTRI/2012/03/002477	A randomized, double blind, placebo controlled, prospective, multicentre, two arm, parallel study to assess efficacy, safety and tolerability of cough mixture of Levosalbutamol Sulphate 0.5 mg, Ambroxol Hydrochloride 15 mg and Guaiphenesin 50 mg per 5ml syrup in the symptomatic treatment of patients suffering from productive cough associated with acute bronchitis.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4322	E1
2857	WHO ICTRP	CTRI/2012/04/002546	A randomized, open label study to determine the relative bioavailability of inhaled indacaterol given with and without oral activated charcoal for two formulations of indacaterol- lactose blend formulation and Pulmosphere based formulation in healthy adult subjects.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4443	E1
2858	WHO ICTRP	CTRI/2012/09/002961	A phase 3 prospective, randomized, open labelled multicentric, parallel group, three arms clinical study to evaluate the efficacy and safety between monotherapy of Glenmarks Roflumilast 500mcg tablet and combination therapy of roflumilast 500mcg tablet plus tiotropium 9mcg inhalation and combination therapy of roflumilast 500mcg tablet plus salmeterol 25mcg inhalation in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4887	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2859	WHO ICTRP	CTRI/2012/11/003087	A randomized, open label, active-controlled, parallel group, multicenter 6 weeks study to determine safety, tolerability and efficacy of nebulised formulation of Formoterol Budesonide combination in comparison with pressurized meter dose formulation of Formoterol Budesonide combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5440	E1
2860	WHO ICTRP	CTRI/2012/11/003162	An open label clinical trial to study the effect of atorvastatin on COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5583	E1
2861	WHO ICTRP	CTRI/2012/12/003177	An Open label, Phase III, Randomized, Parallel Group, Prospective, Multicentre Clinical Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of IN-ALR-01 versus IN-ALR- 01 with Tiotropium or Salmeterol in Patients with Moderate to Severe COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5475	E1
2862	WHO ICTRP	CTRI/2012/12/003218	Hypothesis Generating Pilot Study on the Effects of Pranac Healing on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Randomized Control Trial, Double Blind Placebo Control	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5387	E1
2863	WHO ICTRP	CTRI/2012/12/003223	Effect of Rosuvastatin in patients of Chronic Obstructive Airway Disease with Pulmonary Arterial Hypertension-A Randomised Prospective Study	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5466	E1
2864	WHO ICTRP	CTRI/2013/02/003386	A cross-sectional, multi-country, observational study of adult patients with respiratory diseases in the Asia Pacific region. - APBORD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5908	E1
2865	WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003475	A CLINICAL STUDY ON KASA IN CHILDREN & ITS MANAGEMENT WITH VYAGHRI HARITAKI AVALEHA AND VASA AVALEHA.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6024	E1
2866	WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003489	Cross cultural validation of clinical COPD questionnaire (CCQ) into Indian regional language (Kannada)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6177	E1
2867	WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003506	Testing the role of classical homeopathy in COPD an open observational trial	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5768	E1
2868	WHO ICTRP	CTRI/2013/07/003827	Acute effects of Tiotropium alone and in combination with Formoterol in patients with COPD: Comparison of three regimens	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6367	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2869	WHO ICTRP	CTRI/2013/08/003872	CLINICAL STUDY ON ROLE OF AGASTYA HARITAKI RASAYANA IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC BRONCHITIS	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6741	E1
2870	WHO ICTRP	CTRI/2013/09/004004	A multicenter, non-randomized, open-label observational study to assess effectiveness of indacaterol as measured by patient reported outcomes in COPD patients in real life settings - INFLOW	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3458	E1
2871	WHO ICTRP	EUCTR2004-000007-18-SE	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, 24 Week Study to Compare the Effect of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (SERETIDE) 50/250mcg with Salmeterol 50mcg Both Delivered Twice Daily via the DISKUS/ACCUHALER Inhaler on Lung Function and Dyspnoea in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000007-18	E2
2872	WHO ICTRP	EUCTR2004-000025-29-SE	Full title of the trial : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study, to assess the efficacy and safety of 4 doses of QAB149 (50, 100, 200 & 400 µg) delivered via a multiple dose inhaler and 1 dose of QAB149 (400 µg) delivered via a single dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - Not applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000025-29	A3
2873	WHO ICTRP	EUCTR2004-000288-89-ES	A 24 week, double blind, randomized study to investigate the effect of 500 µg Roflumilast tablets once daily versus placebo on parameters indicative of hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease - HERO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000288-89	A3
2874	WHO ICTRP	EUCTR2004-000404-40-IE	A double-blind, randomised, placebo controlled study to investigate chronic intermittent “pulse” therapy of moxifloxacin as a prevention of acute exacerbation in out-patients with chronic bronchitis. - PULSE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000404-40	E2
2875	WHO ICTRP	EUCTR2004-000789-11-DE	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicentre study to evaluate the anti-inflammatory activity of GW842470 4mg twice daily on pulmonary hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000789-11	E5
2876	WHO ICTRP	EUCTR2004-001168-28-IS	A 12-month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, multicenter efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5µg bid and 2x80/4.5 µg bid compared to Formoterol Turbuhaler 2x4.5µg bid and Placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - SUN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001168-28	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2877	WHO ICTRP	EUCTR2004-001183-41-CZ	A 6-month, double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicenter, efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5µg and 2x80/4.5µg bid compared to Formoterol Turbuhaler, Budesonide pMDI (& the combination) and Placebo in chronic obstructive pulmonary disease patients (COPD). - SHINE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001183-41	A3
2878	WHO ICTRP	EUCTR2004-001688-23-ES	A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial of the efficacy, safety and tolerability of 12 months of once daily treatment with 1 mg of RO3300074 in patients with symptomatic emphysema secondary to alpha-1-antitrypsin deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001688-23	E1
2879	WHO ICTRP	EUCTR2004-001724-20-HU	A randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, crossover study to assess the onset of action of two inhalations of Symbicort 160/4.5µg compared with two inhalations of Seretide 25/250µg, two inhalations of Ventoline 100µg, and placebo, delivered by pressurised metered dose inhalers, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - OSSCAR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001724-20	A3
2880	WHO ICTRP	EUCTR2004-001806-29-HU	A multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study, including an additional open label tiotropium group, to assess the efficacy, safety and tolerability of different doses of orally inhaled AD 237 administered once daily for 28 days in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001806-29	E5
2881	WHO ICTRP	EUCTR2004-002089-39-HU	A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler™ 10µg b.i.d., tiotropium HandiHaler® 18µg o.d. and tiotropium HandiHaler® 18µg o.d. in combination with formoterol Certihaler™ 10µg b.i.d. in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - Not applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002089-39	A3
2882	WHO ICTRP	EUCTR2004-002166-38-DE	A 12-week randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tiotropium 18µg q.d. in patients with COPD and a concomitant diagnosis of asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002166-38	A3
2883	WHO ICTRP	EUCTR2004-002216-28-GB	A multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept trial to assess the effects of a subject-optimized dose of UK-369,003 Modified Release on exercise capacity in subjects with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. - Not Applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002216-28	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2884	WHO ICTRP	EUCTR2004-002362-37-SE	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, four way crossover study to examine efficacy (FEV1),safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single and repeat doses of GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002362-37	E5
2885	WHO ICTRP	EUCTR2004-002769-18-FI	A 28-day, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, anti-inflammatory effect and steadystate pharmacokinetics of SB-681323 7.5 mg per day in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002769-18	E5
2886	WHO ICTRP	EUCTR2004-003833-15-GB	A randomised parallel group study to investigate the effect of Seretide withdrawal in COPD using non-invasive biomarkers and physiological measurements - The effect of Seretide withdrawal on lung inflammation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003833-15	A3
2887	WHO ICTRP	EUCTR2004-004095-37-DE	An exploratory, multi-center, randomized, open-label, single dose, crossover study to assess the safety and tolerability of 200µg of QAB149, delivered via a MDDPI, with or without the co-administration of water, with inhalation of 50µg of salmeterol, via a MDDPI, as an active comparator, in adult and adolescent patients with stable persistent asthma, or patients with COPD. - Not applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004095-37	E5
2888	WHO ICTRP	EUCTR2004-004442-40-AT	500µg roflumilast once daily in combination with 50µg salmeterol twice daily versus 50µg salmeterol twice daily alone over 52 weeks in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004442-40	A3
2889	WHO ICTRP	EUCTR2004-005238-37-DE	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (25 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from a hard polyethylene capsule via the HandiHaler(R) 2 and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Efficacy, pharmacokinetics and safety of salmeterol inhalation powder, hard capsules	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005238-37	A3
2890	WHO ICTRP	EUCTR2005-000366-39-DE	Effect of Oxis on the Efficacy of Mucociliary Clearance in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000366-39	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2891	WHO ICTRP	EUCTR2005-000841-12-DE	A randomised open label, six way, cross-over scintigraphic evaluation of the effect of inspiratory flow rate on lung and oropharyngeal deposition with the Respimat(R) inhaler vs a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) using Berodural(R) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000841-12	A3
2892	WHO ICTRP	EUCTR2005-000918-13-DE	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (12.5 µg, 25 µg and 50 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from hard polyethylene capsules via the HandiHaler(R) 2, and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Efficacy, pharmacokinetics and safety of salmeterol inhalation powder, hard capsules	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000918-13	A3
2893	WHO ICTRP	EUCTR2005-001043-32-GB	A PROOF OF CONCEPT STUDY TO EVALUATE THE DOSE RESPONSE FOR THE SYSTEMIC BENEFIT RISK RATIO OF INHALED FLUTICASONE PROPIONATE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - SYSTEMIC AND LOCAL EFFECTS OF INHALED FLUTICASONE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001043-32	E5
2894	WHO ICTRP	EUCTR2005-001090-10-SE	A randomised, double blind, double dummy, multicentre phase III study comparing the efficacy of budesonide/formoterol (Symbicort® forte Turbuhaler®) and oral prednisolone + formoterol (Oxis® Turbuhaler) during two weeks, in COPD patients with an acute exacerbation, followed by twelve weeks open follow up period with budesonide/formoterol (Symbicort forte Turbuhaler) - SPACE - SPACE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001090-10	E5
2895	WHO ICTRP	EUCTR2005-001527-11-HU	A Pivotal, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Injectable Insulin in Patients With Diabetes and COPD or Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001527-11	E2
2896	WHO ICTRP	EUCTR2005-002138-36-GB	Randomised placebo controlled trial of low dose prednisolone for 3-years in subjects with chronic obstructive pulmonary disease with a sputum eosinophilia - Randomised trial of long term prednisolone in COPD with eosinophilia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002138-36	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2897	WHO ICTRP	EUCTR2005-002584-90-GB	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effect of Oral Dosing with AZD8309 on Airway Inflammation as Assessed in Induced Sputum after Challenge with Inhaled Lipopolysaccharide (LPS). - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002584-90	E5
2898	WHO ICTRP	EUCTR2005-003249-15-DE	Efficacy and tolerability of Bronchipret® Saft for the treatment of acute bronchitis in adults A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter Phase IV study. - Acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003249-15	E5
2899	WHO ICTRP	EUCTR2005-003297-13-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the effect of Symbicort® and Pulmicort® on HAT and HDAC expression and activity in induced sputum cells obtained from COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003297-13	E2
2900	WHO ICTRP	EUCTR2005-003344-62-GB	Effect of theophylline on histone deacetylase activity: enhancement of in-vitro glucocorticoid function in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003344-62	E2
2901	WHO ICTRP	EUCTR2005-003459-12-IE	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Phase III/IV Study to compare the Efficacy and Safety of 60 mg/kg body weight of Zemaira® weekly i.v. administration with Placebo weekly i.v. administration in Chronic Augmentation and Maintenance Therapy in Subjects with Emphysema due to Alpha1-Proteinase Inhibitor Deficiency - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003459-12	E1
2902	WHO ICTRP	EUCTR2005-003651-12-ES	NAC EFFECT ON OXIDATIVE STRESS AND MUSCLE FUNCTION IN COPD PATIENTS. Efecto de NAC en estrés oxidativo y función muscular en pacientes con EPOC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003651-12	E2
2903	WHO ICTRP	EUCTR2005-003693-14-DE	In-vivo deposition of formoterol after inhalation of a single dose of Formoterol HFA- MDI (Chiesi), and Foradil P inhalation powder (Novartis) in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003693-14	E5
2904	WHO ICTRP	EUCTR2005-003713-32-GB	A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of UK-500,001 Dry Powder for Inhalation (DPI) in adults with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - NA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003713-32	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2905	WHO ICTRP	EUCTR2005-003937-42-AT	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo - AURA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003937-42	A3
2906	WHO ICTRP	EUCTR2005-003938-18-DE	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD. A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo - HERMES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003938-18	A3
2907	WHO ICTRP	EUCTR2005-004110-32-GB	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase II Study to Assess The Efficacy of AZD9056 (single oral 400 mg dose) when Administered for 4 Weeks in Patients with Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004110-32	E5
2908	WHO ICTRP	EUCTR2005-004168-21-GB	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (200 & 400 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using formoterol (12 µg bi.d.) as an active control - COPD 1 year, formoterol comparator	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004168-21	E2
2909	WHO ICTRP	EUCTR2005-004169-41-DE	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (200 & 400 µg o.d) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using open label tiotropium (18 µg o.d) as an active control - COPD 1 year, tiotropium comparator	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004169-41	E2
2910	WHO ICTRP	EUCTR2005-004287-23-DE	Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004287-23	A3
2911	WHO ICTRP	EUCTR2005-004291-20-AT	Studie zur Wirksamkeit von hyperkalorischer Ernährung und Androgengabe auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von Patienten mit schwerer COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004291-20	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2912	WHO ICTRP	EUCTR2005-004412-70-IT	A 12-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL WITH 40-WEEK FOLLOW-UP EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF VARENICLINE TARTRATE FOR SMOKING CESSATION IN PATIENTS WITH MILD-TO-MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004412-70	E2
2913	WHO ICTRP	EUCTR2005-004419-31-GB	A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way incomplete block crossover study, to examine efficacy, safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single and repeat administration of three inhaled doses (25, 100 and 400 µg once daily) of GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004419-31	E5
2914	WHO ICTRP	EUCTR2005-004434-40-GB	A randomised, double-blind, double dummy, 3 way cross-over study evaluating the effects of Seretide 50/500mcg twice daily plus tiotropium bromide 18mcg once daily compared with the individual treatments (tiotropium bromide 18mcg alone and Seretide 50/500mcg alone) in the treatment of subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004434-40	E5
2915	WHO ICTRP	EUCTR2005-005044-40-GB	A Phase 2a Study To Investigate The Effects Of AER 002 On Mucociliary Clearance In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005044-40	E5
2916	WHO ICTRP	EUCTR2005-005080-28-AT	Effect of roflumilast in COPD patients treated with salmeterol. A 24 week, double blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo - EOS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005080-28	A3
2917	WHO ICTRP	EUCTR2005-005101-39-DE	A 52-WEEK RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL, TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 200 µg OF THE ANTICHOLINERGIC LAS 34273 COMPARED TO PLACEBO, BOTH ADMINISTERED ONCE DAILY BY INHALATION, IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE, STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ACCLAIM I	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005101-39	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2918	WHO ICTRP	EUCTR2005-005148-16-ES	Ensayo clínico randomizado, aleatorizado y doble ciego, para valorar el efecto del tratamiento con 320 mg al día de Acetato de Megestrol durante 8 semanas en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de grado severo y pérdida de peso corporal. Estudio piloto. Double blind, randomised clinical trial, to evaluate the effect of 320 mg of Megestrol acetate during 8 weeks in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and loss of body weight. Pilot study. - Megestrol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005148-16	A3
2919	WHO ICTRP	EUCTR2005-005602-23-EE	Evaluation of Novel Endpoints in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Treatment with Fluticasone Propionate/Salmeterol 500/50mcg combination (FSC 500/50) and its individual components, Fluticasone Propionate 500mcg (FP500) and Salmeterol 50mcg (SAL 50)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005602-23	E5
2920	WHO ICTRP	EUCTR2005-005804-17-NL	A Single Dose, Double-Blind, Double-Dummy, 3 Period Cross-Over, Placebo Controlled Clinical Trial To Assess the Rate of Onset of Action of Inhaled LAS 34273 200µg Compared To Placebo and Tiotropium 18µg in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005804-17	A3
2921	WHO ICTRP	EUCTR2005-005857-23-IT	DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, MONOCENTRIC CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF CHF 1535 MDI OR SERETIDE DPI ON LUNG HYPERINFLATION AND EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH COPD A PILOT STUDY - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005857-23	E5
2922	WHO ICTRP	EUCTR2006-000330-13-DE	Efficacy and tolerability of Bronchipret® TP film coated tablets for the treatment of acute bronchitis in adults. - acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000330-13	E5
2923	WHO ICTRP	EUCTR2006-000418-20-FI	A 4-week randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, phase II study to assess the efficacy and safety of gefitinib tablets, 250 mg once daily (OD), in adult patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - GECO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000418-20	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2924	WHO ICTRP	EUCTR2006-000531-10-DE	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000531-10	A3
2925	WHO ICTRP	EUCTR2006-000729-70-DE	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and steady-state pharmacokinetics of repeated doses of GW856553 in patients with COPD for 14 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000729-70	E5
2926	WHO ICTRP	EUCTR2006-000822-30-LT	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group trial comparing 12 weeks treatment with tiotropium inhalation capsules 18 mcg via the HandiHaler® once daily to Combivent® Inhalation Aerosol CFC MDI 2 actuations q.i.d. in COPD patients currently prescribed Combivent® Inhalation Aerosol CFC MDI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000822-30	A3
2927	WHO ICTRP	EUCTR2006-000978-68-NL	Treatment of systemic effects in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000978-68	E5
2928	WHO ICTRP	EUCTR2006-001009-27-DK	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Long Term (one year) Efficacy and Safety Study of Tiotropium Inhalation Solution 5µg (2 puffs of 2.5µg) Delivered by the Respimat Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001009-27	A3
2929	WHO ICTRP	EUCTR2006-001419-30-BE	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 3 period crossover study to examine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of repeat inhaled doses of GSK233705B in COPD subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001419-30	E5
2930	WHO ICTRP	EUCTR2006-001954-28-NL	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using formoterol (12 µg b.i.d.) as an active control - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001954-28	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2931	WHO ICTRP	EUCTR2006-001955-37-ES	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo, con grupos paralelos y diseño adaptativo, de 26 semanas de tratamiento, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos dosis de indacaterol (seleccionadas entre 75, 150, 300 y 600 µg o.d.) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que utilizan formoterol (12 µg b.i.d.) y tiotropio abierto (18 µg o.d.) como controles activos.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001955-37	A3
2932	WHO ICTRP	EUCTR2006-001975-40-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effects of a 4-week treatment of 15 mg b.i.d BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for HandiHaler®) on epithelial mucin stores and the safety and efficacy in COPD patients with symptoms associated with chronic bronchitis - Effects of BIBW 1948 on epithelial mucin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001975-40	A3
2933	WHO ICTRP	EUCTR2006-002484-99-GB	The Use of Nebulised Magnesium Sulphate in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Nebulised Magnesium in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002484-99	E2
2934	WHO ICTRP	EUCTR2006-002489-20-GB	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF "FIXED COMBINATION" BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI WITH HFA-134a PROPELLANT (CHF 1535) VERSUS "FIXED COMBINATION" BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL DPI (SYMBICORT® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) VERSUS FORMOTEROL DPI (OXIS® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) IN PATIENTS WITH STABLE SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	A3
2935	WHO ICTRP	EUCTR2006-002525-23-GB	A double-blind, placebo-controlled efficacy (as assessed by post-bronchodilator FEV1) and safety study of 5 mg RO3300074 once-daily for 2 years in subjects with smoking-related, moderate-to-severe COPD with emphysema receiving concurrent optimal COPD drug therapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002525-23	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2936	WHO ICTRP	EUCTR2006-002578-23-GB	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UK- 432,097 DRY POWDER FOR INHALATION IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002578-23	A3
2937	WHO ICTRP	EUCTR2006-002694-52-FR	A comparison of ipratropium bromide/salbutamol delivered by the Respimat inhaler to COMBIVENT Inhalation Aerosol and ipratropium bromide delivered by the Respimat in a 12-week, double-blind, safety and efficacy study in adults with chronic obstructive pulmonary disease - Safety&Efficacy of Comb. Respimat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002694-52	A3
2938	WHO ICTRP	EUCTR2006-002933-18-DE	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur (Langzeit-) Add On-Behandlung der COPD (Schweregrad III/IV) mit 2 x 80 mg inhalativem Tobramycin (Gernebcin) - COPD-Behandlung mit inhalativem Tobramycin (COPDIT)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002933-18	A3
2939	WHO ICTRP	EUCTR2006-003103-39-GB	Effect of statins on asthma control and airway inflammation in smokers with asthma - Effect of statins in smokers with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003103-39	A3
2940	WHO ICTRP	EUCTR2006-003184-31-GB	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Clinical Trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody in patients with moderate to severe stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003184-31	A3
2941	WHO ICTRP	EUCTR2006-003431-78-NL	A Multicenter, Observational Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADE®) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) - RESULTS COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003431-78	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2942	WHO ICTRP	EUCTR2006-003500-19-DE	A multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 3-way crossover, incomplete block design study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of three inhaled doses of GSK233705 (10, 20 and 50mcg twice daily) administered concurrently with salmeterol 50mcg twice daily, and salmeterol 50mcg twice daily alone, in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003500-19	A3
2943	WHO ICTRP	EUCTR2006-003561-13-GB	Reversal of steroid insensitivity in COPD by theophylline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003561-13	A3
2944	WHO ICTRP	EUCTR2006-003634-15-DK	An exploratory, double-blind comparison of inspiratory capacity (IC) and FEV1 in COPD patients following single dose administration of indacaterol and placebo and open-label b.i.d. administration of formoterol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003634-15	A3
2945	WHO ICTRP	EUCTR2006-003795-35-NL	Mannitol inhalations as a faster procedure for testing of airways hyperresponsiveness - Mannitol en AHR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003795-35	E5
2946	WHO ICTRP	EUCTR2006-003886-15-IT	Steady state telithromycin pharmacokinetics and pharmacodynamic in adult patients with mild-moderate acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease treated with a standard oral dose 800 mg od for 5 days - TELI AECOPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003886-15	E5
2947	WHO ICTRP	EUCTR2006-003944-42-IT	Prospective, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Faropenem Medoxomil 600 mg PO, BID for 5 Days Versus Placebo Versus Telithromycin In the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003944-42	E5
2948	WHO ICTRP	EUCTR2006-004033-15-NL	A multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, 4-arm parallel-group, 2-week study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GW642444H (100 and 400mcg administered once-daily in the morning via DISKUS™ dry-powder inhaler) compared with salmeterol (50mcg administered twice-daily via DISKUS dry-powder inhaler) and placebo in subjects with moderate COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004033-15	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2949	WHO ICTRP	EUCTR2006-004048-21-IT	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUPS STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF NAC 600 MG DAILY AND NAC 1200 MG DAILY AS MUCOLYTIC AGENT IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COPD EXACERBATION - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004048-21	E2
2950	WHO ICTRP	EUCTR2006-004086-33-SE	Effect of inhalation of a free combination of tiotropium once daily 18 mcg and salmeterol twice daily 50 mcg versus a fixed combination of fluticasone and salmeterol twice daily (500/50 mcg) on static lung volumes and exercise tolerance in COPD patients (a randomized, double-blind, double dummy, 16 (2 x 8) weeks, crossover study) - Octane	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004086-33	A3
2951	WHO ICTRP	EUCTR2006-004167-56-IT	Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis AECB - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004167-56	E2
2952	WHO ICTRP	EUCTR2006-004508-37-DE	Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 µg roflumilast once daily versus placebo. - HELIOS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004508-37	A3
2953	WHO ICTRP	EUCTR2006-004828-36-NL	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) Delivered by the Respimat® Inhaler in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004828-36	A3
2954	WHO ICTRP	EUCTR2006-005096-17-LT	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House blinding Conditions of MK-0633 in Patients With COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005096-17	A3
2955	WHO ICTRP	EUCTR2006-005361-19-GB	Evaluation of the efficacy of the dual endothelin 1 receptor antagonist Bosentan in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to sarcoidosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005361-19	E5
2956	WHO ICTRP	EUCTR2006-005382-19-GB	Helicobacter eradication therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A pilot, randomised, double blinded, placebo controlled trial - COPDHP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005382-19	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2957	WHO ICTRP	EUCTR2006-005534-20-GB	Effect of Erdosteine on inflammatory and oxidative biomarkers in sputum and exhaled breath in patients with COPD - Effect of Erdosteine ion lung inflammation and oxidation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005534-20	A3
2958	WHO ICTRP	EUCTR2006-005557-30-DE	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	A3
2959	WHO ICTRP	EUCTR2006-005819-10-DE	Influence of tiotropium bromide (Spiriva®) plus salbutamol versus salbutamol on the mucin secretion and sputum properties in subjects with a COPD exacerbation -TIBROMUC- - TIBROMUC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005819-10	A3
2960	WHO ICTRP	EUCTR2006-006083-33-NL	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of twice-daily inhaled doses of GSK233705B formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7-days. - GSK233705B pk and pd study in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006083-33	A3
2961	WHO ICTRP	EUCTR2006-006220-19-SI	Safety and Efficacy of Sumamed® Therapy in the Treatment of Respiratory Tract Infections in Adults and Children: International, Multicenter, Non-Comparative Study - SuPoRTI Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006220-19	E5
2962	WHO ICTRP	EUCTR2006-006240-63-DE	A study to assess the pharmacokinetics of single escalating doses of inhaled GSK961081 DPI (a dual pharmacophore) in healthy subjects (Part 1) and a randomised, double-blind, double dummy, crossover (incomplete block) study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics (pulmonary and systemic) and pharmacokinetics of 14 days dosing with inhaled GSK961081 DPI compared with placebo and tiotropium plus salmeterol in patients with COPD (Part 2).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006240-63	E5
2963	WHO ICTRP	EUCTR2006-006276-38-NL	A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 MCG of Tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler® once-daily plus PRN Albuterol (Salbutamol) vs. placebo plus PRN Albuterol (Salbutamol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease subjects naive to maintenance therapy. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006276-38	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2964	WHO ICTRP	EUCTR2006-006378-32-BE	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006378-32	A3
2965	WHO ICTRP	EUCTR2006-006519-60-DE	A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over design study to evaluate efficacy on exercise tolerance of budesonide/formoterol (Symbicort®Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily compared with placebo and formoterol (Oxis®) Turbuhaler 9 µg one inhalation twice daily in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - CODEX	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006519-60	A3
2966	WHO ICTRP	EUCTR2006-006796-21-HU	A 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, study to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily on top of tiotropium (Spiriva®) 18 µg one inhalation once daily compared with tiotropium 18 µg one inhalation once daily, in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - CLIMB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006796-21	A3
2967	WHO ICTRP	EUCTR2007-000006-67-IT	Sub-lingual administration of a Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate (PMBL) in patients with Moderate or Severe and very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to GOLD classification: a multicenter, international, double blind, randomized, controlled, phase IV study. - Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000006-67	E2
2968	WHO ICTRP	EUCTR2007-000010-36-DE	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled acclidinium bromide 200 µg given either in the morning or in the evening in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000010-36	A3
2969	WHO ICTRP	EUCTR2007-000116-81-ES	Estudio de los efectos agudos de la administración de una dosis única de sildenafil de 20 o 40 mg sobre el intercambio de gases y la hemodinámica pulmonar, en reposo y durante el esfuerzo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar - SILDENAFILO-EPOC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000116-81	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2970	WHO ICTRP	EUCTR2007-000187-25-DE	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	A3
2971	WHO ICTRP	EUCTR2007-000207-15-NL	A randomised, open-label, 4-way crossover study to characterize the pharmacokinetics, safety and efficacy of tiotropium and salmeterol after inhalation of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder once-daily (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder once-daily (via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (50 µg) Inhalation Powder twice daily (via Multi-Dose Powder Inhaler) and a free combination of Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder once-daily (via Spiriva® HandiHaler®) plus Salmeterol (50 µg) Inhalation Powder twice daily (via Multi-Dose Powder Inhaler) following 4-week treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Pharmacokinetics, safety and efficacy of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000207-15	A3
2972	WHO ICTRP	EUCTR2007-000642-13-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 period incomplete block cross-over, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study to assess the efficacy and safety of 4 doses of NVA237 in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), compared to seven days treatment with tiotropium (18µg once daily, open label) as an active control.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000642-13	A3
2973	WHO ICTRP	EUCTR2007-000643-95-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study, to assess the safety and tolerability of 28 days treatment with NVA237 (100 or 200µg once a day) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000643-95	A3
2974	WHO ICTRP	EUCTR2007-000666-20-GB	Influence of insulin therapy in non-diabetic patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - insulin in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000666-20	A3
2975	WHO ICTRP	EUCTR2007-001051-19-IT	A double-blind, randomized, cross-over, placebocontrolled, 2-part study to compare the effect of exercise and high-dose salbutamol on maximal heart-rate in patients with COPD following therapeutic doses of inhaled QAB149 and salmeterol - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001051-19	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2976	WHO ICTRP	EUCTR2007-001337-34-GB	A double-blind, randomised, cross-over, multi-centre study, to evaluate onset of effect in the morning in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with budesonide/formoterol (Symbicort®Turbuhaler®) 320/9 µg, compared with salmeterol/fluticasone (Seretide® Diskus®) 50/500 µg, both given as one inhalation twice daily for one week each. - SPEED	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001337-34	A3
2977	WHO ICTRP	EUCTR2007-001391-37-DE	A randomised, single-dose, dose ascending, double-blind, placebo controlled, four-way, incomplete block crossover study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled doses of GW642444M with magnesium stearate in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001391-37	E5
2978	WHO ICTRP	EUCTR2007-001840-33-LT	Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, one-year study). - POET	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001840-33	A3
2979	WHO ICTRP	EUCTR2007-001968-78-GB	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Efficacy Study of ADC4022 (Theophylline Solution for Inhalation) on Markers of Pulmonary Inflammation in Subjects with Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001968-78	A3
2980	WHO ICTRP	EUCTR2007-002376-34-IT	A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 μg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using salmeterol (50 μg b.i.d.) as an active control - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002376-34	A3
2981	WHO ICTRP	EUCTR2007-002522-29-ES	A randomised, double-blind, active-controlled study to evaluate the impact of stepwise withdrawal of inhaled corticosteroid treatment in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on optimised bronchodilator therapy. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con control activo, para evaluar el impacto de la retirada gradual de corticoesteroides inhalados en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave a muy grave y en tratamiento broncodilatador óptimo.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002522-29	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2982	WHO ICTRP	EUCTR2007-003169-42-NL	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, four-period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 µg bid, MDI), Ciclesonide (400 µg qd, MDI), Ciclesonide (800 µg qd, MDI) or placebo in Free Combination with Open-Label Tiotropium (18 µg qd, HandiHaler®) and Salmeterol (50 µg bid, Diskus®) in Patients with COPD. - Triple Combo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003169-42	A3
2983	WHO ICTRP	EUCTR2007-003189-16-IE	A randomized, multi center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial 4 doses of indacaterol delivered via Twisthaler®, in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003189-16	A3
2984	WHO ICTRP	EUCTR2007-003272-19-CZ	Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study: a double-blind, ransomised study vs. comparator - Hedlix Ability Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003272-19	E5
2985	WHO ICTRP	EUCTR2007-003597-25-DE	A 12-month open-label, randomized parallel-group study to investigate the influence of salmeterol/fluticasone either in fixed combination (SFC500/50 µg bid) or seperately (SAL 50 µg and FP 500 µg bid) via Diskus inhaler(s) on course of the disease and frequency of exacerbations in subjects with severe and very severe COPD (GOLD Stage III and IV) - VIVESCO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003597-25	E2
2986	WHO ICTRP	EUCTR2007-003648-31-DE	A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Aclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003648-31	A3
2987	WHO ICTRP	EUCTR2007-003655-36-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study to determine the effect of QVA149 on lung function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003655-36	A3
2988	WHO ICTRP	EUCTR2007-003670-25-FR	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003670-25	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2989	WHO ICTRP	EUCTR2007-003703-13-DE	A phase III randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, multicenter, 4 treatments, 3 period incomplete block crossover study to assess the efficacy and safety of indacaterol 300 µg o.d. dosed in the evening in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using salmeterol 50 µg b.i.d. as active control -	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003703-13	A3
2990	WHO ICTRP	EUCTR2007-003742-15-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of four weeks treatment of 7.5 mg b.i.d, 15 mg q.d and 15 mg b.i.d. BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for Handihaler®) in patients with COPD associated with chronic bronchitis. - Safety and efficacy of four weeks BIBW 2948 BS in COPD patients with chronic bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003742-15	E5
2991	WHO ICTRP	EUCTR2007-003747-75-ES	EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LA OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF DOMICILIARY OXYGENTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003747-75	A3
2992	WHO ICTRP	EUCTR2007-003916-74-ES	Estudio piloto de la eficacia de las estatinas en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Pilot study on the efficacy of statins for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003916-74	A1
2993	WHO ICTRP	EUCTR2007-003962-16-NL	A 4-week double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel group phase IIa study to assess the tolerability/safety and efficacy of inhaled AZD4818 in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - TOP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003962-16	A3
2994	WHO ICTRP	EUCTR2007-004033-42-LV	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the anti-inflammatory activity, efficacy and safety of GW856553 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004033-42	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2995	WHO ICTRP	EUCTR2007-004071-19-DE	A phase III, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter, 3-period incomplete block, multidose crossover study to determine the effect on lung function of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with moderate to severe COPD using tiotropium (18 µg o.d.) as an active control.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004071-19	A3
2996	WHO ICTRP	EUCTR2007-004158-10-DE	A single site, exploratory, phase I / II, randomised trial comparing the effect of Helium/Oxygen mixtures (He/O2 78:22 and He/O2 65:35) to medical air on pulmonary function in moderate / severe asthma and COPD patients and healthy volunteers	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004158-10	E5
2997	WHO ICTRP	EUCTR2007-004435-30-CZ	A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic acclidinium bromide 200µg, acclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004435-30	A3
2998	WHO ICTRP	EUCTR2007-004584-22-GB	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effect of Oral Dosing with AZD9668 on Airway Inflammation as Assessed in Induced Sputum after Challenge with Inhaled Lipopolysaccharide (LPS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004584-22	A3
2999	WHO ICTRP	EUCTR2007-004675-19-GB	THE EFFECTS OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - Simvastatin in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004675-19	A3
3000	WHO ICTRP	EUCTR2007-004684-22-DE	An exploratory, double-blind, randomized, placebocontrolled, 2-way cross-over study to assess the effect of repeat-dose inhaled indacaterol maleate (300 mcg) on dynamic and static lung hyperinflation, subjective breathlessness and health status in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004684-22	A3
3001	WHO ICTRP	EUCTR2007-004702-27-DE	Multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Broncho-Vaxom® (Broncho-Munal®) for the protection from acute exacerbations of COPD - Broncho-Vaxom® in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004702-27	A3
3002	WHO ICTRP	EUCTR2007-004755-11-BE	Vitamin D as treatment for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004755-11	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3003	WHO ICTRP	EUCTR2007-004807-37-DE	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004807-37	A3
3004	WHO ICTRP	EUCTR2007-004869-18-GB	Evaluation of the relative severity of pulmonary neutrophilic inflammation and therapeutic modification with IV Prolastin by means of 18 FDG PET/CT scanning in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. - ECLIPSE AATD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004869-18	A3
3005	WHO ICTRP	EUCTR2007-004956-35-GB	The effect of intensive blood glucose control with insulin on markers of short and medium term outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic lung disease. Pilot Study to test feasibility and safety of a clinical protocol for intensive blood glucose control with insulin on medical wards - Pilot of Intensive Blood Glucose Control with Insulin on Medical Wards	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004956-35	E5
3006	WHO ICTRP	EUCTR2007-005087-26-DE	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD - Efficacy and Safety of 4 Weeks Once Daily Orally Inhaled fixed dose combination BI 1744/Tiotropium	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005087-26	A3
3007	WHO ICTRP	EUCTR2007-005107-17-NL	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD - 48-week comparison of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder with the individual components	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005107-17	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3008	WHO ICTRP	EUCTR2007-005134-36-NL	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD - 48-week comparison of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder with the individual components	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005134-36	A3
3009	WHO ICTRP	EUCTR2007-005135-28-DE	A randomised, double-blind, crossover efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/ 25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE Capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening and the free combination Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®) plus Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening following chronic administration (6-week treatment periods) in patients with COPD - Comparison of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder (PE capsule) with the marketed mono products	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005135-28	A3
3010	WHO ICTRP	EUCTR2007-005637-11-DE	Efficacy of Broncho-Vaxom in elderly patients with chronic bronchitis; a double-blind, randomised, placebo-controlled study - Broncho-Vaxom in Elderly Patients with Chronic Bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005637-11	E2
3011	WHO ICTRP	EUCTR2007-006040-21-ES	Estudio de los efectos de sildenafil en combinación con rehabilitación pulmonar sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006040-21	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3012	WHO ICTRP	EUCTR2007-006096-37-NL	A prospective, multinational, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, controlled study comparing the efficacy and safety of moxifloxacin to that of amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of subjects with acute exacerbations of chronic bronchitis: MAESTRAL (moxifloxacin in AECS superiority trial) - MAESTRAL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006096-37	E2
3013	WHO ICTRP	EUCTR2007-006189-14-HU	A phase III, randomized, double-blind, triple-dummy, placebo controlled, multicenter, 5- period, single-dose complete block crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 and 300 µg) in patients with moderate to severe COPD using salbutamol (200 µg) and salmeterol/fluticasone (50/500 µg) as active controls.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006189-14	A3
3014	WHO ICTRP	EUCTR2007-006287-29-GB	Dose ranging study for GSK233705B delivered once daily in subjects with COPD. -	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006287-29	E5
3015	WHO ICTRP	EUCTR2007-007129-38-IE	An open, non-controlled, multicenter, multinational Study to evaluate the Efficacy and Safety of Zemaira® administration in Chronic Augmentation and Maintenance Therapy in Subjects with Emphysema due to Alpha1-Proteinase Inhibitor Deficiency who completed Clinical Study CE1226_4001	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007129-38	E5
3016	WHO ICTRP	EUCTR2007-007275-16-DK	Antibiotic treatment in patients hospitalized with an acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Effect of one day of antibiotic treatment compared to 6 days of antibiotic treatment in patients who are clinically stable 24 hours after hospitalization. A prospective, randomized, double-blind trial - TaexaCOP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007275-16	E5
3017	WHO ICTRP	EUCTR2007-007725-46-BG	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SUN11031 for Injection Administered Subcutaneously Twice Daily for 12 Weeks to Subjects Having Cachexia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007725-46	E5
3018	WHO ICTRP	EUCTR2007-007775-17-DE	A single centre, exploratory, phase II, cross-over, randomised trial, evaluating the effect of spontaneously breathing Helium/Oxygen (65%/35%), to either spontaneously breathing Nitrogen/Oxygen (65%/35%) on the Six-Minute Walking Distance in severe COPD patients - Lung Function Exercising	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007775-17	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3019	WHO ICTRP	EUCTR2008-000301-11-GB	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000301-11	A3
3020	WHO ICTRP	EUCTR2008-000311-15-GB	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Evaluate the Histological Changes, Cellularity, Clinical Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000311-15	E5
3021	WHO ICTRP	EUCTR2008-000340-13-SE	A 4 week double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group phase IIa study to assess the efficacy and safety of AZD1981 in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000340-13	A3
3022	WHO ICTRP	EUCTR2008-000473-38-DE	Prospan® Hustenzäpfchen – Investigation on efficacy and tolerability in children: A double-blind, placebo controlled, randomised, multi-centre, comparative study with parallel groups for the symptomatic treatment of acute bronchitis accompanied by coughing in children - Prospan® Hustenzäpfchen – Investigation on efficacy and tolerability in children	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000473-38	E1
3023	WHO ICTRP	EUCTR2008-000562-23-BE	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD - Efficacy and Safety of 4 Weeks QD orally inhaled FDC BI 1744/tiotropium via RESPIMAT in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000562-23	A3
3024	WHO ICTRP	EUCTR2008-000609-12-BE	Open, randomized, two-way crossover, pilot study to assess the effect of Salbutamol in comparison with Ipratropium bromide on central and peripheral airway dimensions in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000609-12	A3
3025	WHO ICTRP	EUCTR2008-000724-12-DE	A 2-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the tolerability and pharmacokinetics of orally administered AZD9668 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000724-12	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3026	WHO ICTRP	EUCTR2008-000725-18-GB	A randomised, double-blind, crossover study to investigate the bronchodilatation post-inhalation of GSK961081 alone and with the addition of cumulative doses of short acting bronchodilators (salbutamol and ipratropium bromide) in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000725-18	E5
3027	WHO ICTRP	EUCTR2008-000727-26-SE	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	A3
3028	WHO ICTRP	EUCTR2008-000832-42-GB	Effectiveness of Heliox in Hypercapnic Respiratory Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000832-42	E2
3029	WHO ICTRP	EUCTR2008-000901-13-SK	A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel-group, 8 week pilot study, to investigate the effect of QMF Twisthaler® (250/400 µg q.d. evening) compared to fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg b.i.d.) FSC in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000901-13	A3
3030	WHO ICTRP	EUCTR2008-001095-77-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E5
3031	WHO ICTRP	EUCTR2008-001136-12-IT	LONG-TERM OXYGEN THERAPY (LTOT) IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC HYPOXEMIA AND CHRONIC HEART FAILURE - LTOT IN COPD WITH CHRONIC HYPOXEMIA AND CHF	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001136-12	E2
3032	WHO ICTRP	EUCTR2008-001396-30-DE	A PHASE 2A, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), 4 WAY CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF SINGLE INHALED DOSES OF PF-00610355 IN MODERATE COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001396-30	A3
3033	WHO ICTRP	EUCTR2008-001889-81-GB	A Phase IIa, Proof of Concept Study to Evaluate the Reduction in Inflammatory Biomarkers and Assess Airway Function Following Administration of IMD-1041 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001889-81	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3034	WHO ICTRP	EUCTR2008-001933-84-FI	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 µg) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001933-84	A3
3035	WHO ICTRP	EUCTR2008-001934-28-FI	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 µg) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001934-28	A3
3036	WHO ICTRP	EUCTR2008-002151-25-NL	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Multi-Centre Phase Iia Study to Assess the Effects on Biomarkers in Induced Sputum, Blood and Urine of AZD1236 Administered as Oral Tablet in Moderate to Severe COPD Patients During a 6 Week Treatment Period. - BICO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002151-25	A3
3037	WHO ICTRP	EUCTR2008-002230-30-DE	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase Iia Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients with Moderate to Severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002230-30	A3
3038	WHO ICTRP	EUCTR2008-003780-38-DE	A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003780-38	A3
3039	WHO ICTRP	EUCTR2008-003842-27-IT	Randomized, single-blind, parallel groups, controlled study to compare levofloxacin and prulifloxacin in patients with exacerbations of COPD previously treated with different antibiotics and admitted to Internal Medicine Departments - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003842-27	E2
3040	WHO ICTRP	EUCTR2008-005210-44-ES	Teofilina a dosis bajas como potenciador del tratamiento anti-inflamatorio en EPOC grave (Estudio ASSET) - ASSET	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005210-44	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3041	WHO ICTRP	EUCTR2008-005249-51-ES	ESTUDIO EN FASE 2B, DOBLE CIEGO, CON DOBLE ENMASCARAMIENTO Y GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO CON PLACEBO Y CON PRODUCTO ACTIVO PARA INVESTIGAR LA SEGURIDAD, LA TOLERANCIA Y LA EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE PF-00610355 CON EL IPS CRC-749 UNA VEZ AL DÍA DURANTE SEIS SEMANAS EN PACIENTES CON EPOC MODERADA - A phase 2b, parallel, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled study to investigate the safety, toleration and efficacy of 6-week QD administration of PF-00610355 CRC-749 DPI in patients with moderate COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005249-51	A3
3042	WHO ICTRP	EUCTR2008-005326-36-GB	A Phase II/III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, International Study Evaluating the Safety and Efficacy of Inhaled, Human, Alpha-1 Antitrypsin (AAT) in Alpha-1 Antitrypsin Deficient Patients with Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005326-36	E2
3043	WHO ICTRP	EUCTR2008-005660-13-GB	COPD exacerbation - Heliox Therapy - Assessment Heliox vs. Medical Air in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Randomised Controlled Trial - Pilot CHETA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005660-13	E2
3044	WHO ICTRP	EUCTR2008-005909-19-GB	Does extra fine HFA-BDP suppress small airways inflammation in COPD? - PAW002	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005909-19	A3
3045	WHO ICTRP	EUCTR2008-006061-86-DE	Multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Parallelgruppenvergleich zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Cineol im Rahmen der Therapie bei Patienten mit akuter Bronchitis und produktivem Husten - Akute Bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006061-86	E2
3046	WHO ICTRP	EUCTR2008-006173-33-FR	An international phase III randomised trial comparing in severe Exacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease the efficacy of Helium/Oxygen versus Air/Oxygen administered during spontaneous breathing and intermittent non-invasive ventilation. The E.C.H.O. ICU trial - ECHO ICU trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006173-33	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3047	WHO ICTRP	EUCTR2008-006305-16-GB	A randomized, open-label, multicenter, two-period crossover study to evaluate the 24 hour bronchodilator profile of Tiotropium Bromide Respimat® administered once daily versus twice daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006305-16	A3
3048	WHO ICTRP	EUCTR2008-006334-10-NL	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Determine the 24-hour FEV1-time Profile of Orally Inhaled BI 1744 CL, delivered with the Respimat® Inhaler, after 3 Weeks of Once Daily (5 mcg [2 actuations of 2,5 mg], 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) or Twice Daily (2 mcg [2 actuations of 1 mcg], 5 mg [2 actuations of 2,5 mcg]) Administration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006334-10	A3
3049	WHO ICTRP	EUCTR2008-006849-28-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, two-period crossover study to investigate the bronchodilatory effect of 50µg NVA237 inhaled once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006849-28	A3
3050	WHO ICTRP	EUCTR2008-006886-10-DE	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled Acclidinium-bromide 400 µg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006886-10	A3
3051	WHO ICTRP	EUCTR2008-006976-31-DK	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease - INTRUST 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006976-31	A3
3052	WHO ICTRP	EUCTR2008-007944-33-AT	A phase IIIb multicenter, 52 week treatment, randomized, blinded, double dummy, parallel group efficacy study comparing the effect of inhaled indacaterol 150 µg o.d. vs inhaled tiotropium 18 µg o.d. on lung function, rate of exacerbations and related outcomes in patients with COPD - INVIGORATE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007944-33	A3
3053	WHO ICTRP	EUCTR2008-008135-28-GB	Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure - Effect of sildenafil on PA pressure during exercise and hypoxia in CHF	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3054	WHO ICTRP	EUCTR2008-008192-34-IT	THE EFFICACY AND SAFETY OF ERDOSTEINE IN THE LONG-TERM THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). A 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study. - The RESTORE study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008192-34	A3
3055	WHO ICTRP	EUCTR2008-008447-26-NL	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease - INTRUST 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008447-26	A3
3056	WHO ICTRP	EUCTR2008-008529-32-IT	Evaluation of erdosteine effect on systemic inflammation biomarkers during COPD exacerbations - ERD/inflammation/COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008529-32	E2
3057	WHO ICTRP	EUCTR2008-008656-16-GB	A Single-centre, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study to investigate the effect of Formoterol HFA-pMDI versus Salmeterol HFA-pMDI on small airways physiological parameters in COPD patients. IMPERIAL Study - IMPERIAL Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008656-16	A3
3058	WHO ICTRP	EUCTR2009-009096-35-GB	An open-label, 28-day multiple dose pilot study to evaluate the effects on lung oxidative stress, safety and pharmacokinetics of TA-270 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009096-35	A3
3059	WHO ICTRP	EUCTR2009-010084-16-GB	Randomised, Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Trial of vitamin D supplementation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010084-16	A3
3060	WHO ICTRP	EUCTR2009-010267-17-DE	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3061	WHO ICTRP	EUCTR2009-010665-23-DE	A 12-week treatment, multi-center, randomized, parallel group, blinded, double dummy study to compare the efficacy and safety of Indacaterol (150 µg o.d.) delivered via a SDDPI with Tiotropium (18 µg o.d.) delivered via a HandiHaler®, in patients with moderate-to-severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010665-23	A3
3062	WHO ICTRP	EUCTR2009-010668-40-NL	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - TOnado 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010668-40	A3
3063	WHO ICTRP	EUCTR2009-010669-22-NO	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium plus olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - TOnado 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010669-22	A3
3064	WHO ICTRP	EUCTR2009-010804-27-IT	ROLE OF NITRIC OXIDE IN LUNG INFLAMMATION OF COPD PATIENTS - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010804-27	E5
3065	WHO ICTRP	EUCTR2009-010821-38-GB	Single-Dose, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Bronchodilatory Effects of Glycopyrrolate Inhalation Solution (GIS) Using a High Efficiency Nebulizer in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010821-38	A3
3066	WHO ICTRP	EUCTR2009-010864-40-SE	A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomised, multi-centre, 5-way cross-over, single-dose study to investigate the local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared to tiotropium in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010864-40	A3
3067	WHO ICTRP	EUCTR2009-011148-21-DE	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase IIb dose range finding study to evaluate the efficacy and safety of AZD9668 administered orally at 3 dose levels to patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on treatment with tiotropium	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011148-21	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3068	WHO ICTRP	EUCTR2009-011265-82-BG	A 4-week, phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-centre study to assess the efficacy and tolerability/safety of inhaled AZD3199 once daily compared to 9 µg formoterol bid and placebo in patients with moderate to severe COPD - GLAD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011265-82	A3
3069	WHO ICTRP	EUCTR2009-011600-27-CZ	Efficacy and safety of acclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011600-27	A3
3070	WHO ICTRP	EUCTR2009-011767-36-IT	EVALUATION OF THE EFFECTS OF EXTENDED OXYGEN DURING RESPIRATORY REHABILITATION IN PATIENTS WITH COPD NORMOSSIEMICI - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011767-36	E2
3071	WHO ICTRP	EUCTR2009-012541-33-SE	A randomised, placebo-controlled, double-blind (double-dummy technique), crossover, multi-centre study, to evaluate onset of effect in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with Formoterol Turbuhaler® 9 µg, compared with Serevent Diskus® 50 µg. - Onset study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012541-33	A3
3072	WHO ICTRP	EUCTR2009-012546-23-IE	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012546-23	A3
3073	WHO ICTRP	EUCTR2009-013063-19-DE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	A3
3074	WHO ICTRP	EUCTR2009-013064-40-SE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3075	WHO ICTRP	EUCTR2009-013065-25-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW62444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	A3
3076	WHO ICTRP	EUCTR2009-013067-19-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW62444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	A3
3077	WHO ICTRP	EUCTR2009-013163-18-DE	A double-blind, placebo controlled, randomized, cross-over Phase IIa study to evaluate the effect of Bimosiamose on ozone induced sputum neutrophilia in healthy subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013163-18	A3
3078	WHO ICTRP	EUCTR2009-013235-38-LV	A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study, to assess the long term safety of 52 weeks treatment with QVA149 (110µg indacaterol / 50µg glycopyrrolate) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013235-38	A3
3079	WHO ICTRP	EUCTR2009-013256-69-DE	A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 µg o.d.) vs NVA237 (50 µg o.d.) and open-label tiotropium (18 µg o.d.) on COPD exacerbations in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013256-69	A3
3080	WHO ICTRP	EUCTR2009-013504-32-ES	Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad durante un tratamiento de 26 semanas con NVA237 en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013504-32	A3
3081	WHO ICTRP	EUCTR2009-013686-26-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period crossover study to compare the effect of indacaterol (150µg o.d.) on inspiratory capacity to placebo in patients with moderate COPD, using open label tiotropium (18µg o.d.) as active control - INSPIRATION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013686-26	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3082	WHO ICTRP	EUCTR2009-013763-19-IT	Multicenter, randomized, blinded, placebo controlled, cross over, single dose study to assess the effect of indacaterol (150 µg) versus tiotropium (18 µg) on Inspiratory Capacity in moderate COPD patients. - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013763-19	A3
3083	WHO ICTRP	EUCTR2009-014038-11-HU	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, cross-over study to assess the efficacy and safety of differing doses of NVA237 administered either once daily or twice daily, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014038-11	A3
3084	WHO ICTRP	EUCTR2009-014395-21-DE	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014395-21	A3
3085	WHO ICTRP	EUCTR2009-014408-71-GB	Biomarkers to target antibiotic and systemic corticosteroid therapy in COPD exacerbations - Biomarkers in COPD exacerbations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014408-71	E2
3086	WHO ICTRP	EUCTR2009-014416-35-BE	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014416-35	A3
3087	WHO ICTRP	EUCTR2009-014417-27-HU	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014417-27	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3088	WHO ICTRP	EUCTR2009-014418-86-NL	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014418-86	A3
3089	WHO ICTRP	EUCTR2009-014540-11-DE	A PHASE 2A, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE, 5-WAY CROSSOVER STUDY ASSESSING THE PHARMACODYNAMIC, PHARMACOKINETIC AND SAFETY PROFILES OF ORAL INHALED PF-03635659 IN PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014540-11	A3
3090	WHO ICTRP	EUCTR2009-014543-36-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	A3
3091	WHO ICTRP	EUCTR2009-014582-51-DE	Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014582-51	E1
3092	WHO ICTRP	EUCTR2009-014586-75-HU	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily to Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment with budesonide/formoterol - MISTRAL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014586-75	A3
3093	WHO ICTRP	EUCTR2009-014594-40-NL	A 12-week, Phase-II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Effect of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily on Structural Changes in the Airways by Multi-Slice Computed Tomography (MSCT) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014594-40	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3094	WHO ICTRP	EUCTR2009-014657-32-ES	"A Phase IIa Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2866 in Women with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Participating in Pulmonary Rehabilitation" ?Ensayo clínico de fase IIA, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos para estudiar la eficacia y seguridad de MK-2866 en mujeres con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de moderada a grave que estén participando en una rehabilitación pulmonar?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014657-32	A3
3095	WHO ICTRP	EUCTR2009-014880-38-NL	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat® Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014880-38	A3
3096	WHO ICTRP	EUCTR2009-014904-73-DE	Open label clinical trial to determine the blood ethanol concentration following repeated administration of Bronchicum Elixir to children (1 to 12 years) with acute bronchitis.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014904-73	E1
3097	WHO ICTRP	EUCTR2009-015713-51-DE	A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 µg and 5 µg Tiotropium Inhalation Solution delivered by the Respimat® Inhaler with Tiotropium inhalation capsules 18 µg delivered by the HandiHaler®. - TIOSPIR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015713-51	A3
3098	WHO ICTRP	EUCTR2009-015901-38-DE	Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Aclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015901-38	A3
3099	WHO ICTRP	EUCTR2009-016251-21-NL	Pharmacokinetics and dose-ranging of tiotropium inhalation solution delivered from the Respimat inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016251-21	A3
3100	WHO ICTRP	EUCTR2009-016690-15-DE	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3101	WHO ICTRP	EUCTR2009-017257-35-DE	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over Phase II study to evaluate the safety and efficacy of inhaled Bimosiamose for the treatment of patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017257-35	A3
3102	WHO ICTRP	EUCTR2009-017380-42-DE	Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017380-42	A3
3103	WHO ICTRP	EUCTR2009-017498-39-GB	A follow-on, multi-centre, open-label, clinical, phase 3 trial to investigate the persistence of serotype-specific antibodies at 40 months of age in children who have received either the 7-valent or the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4 and 12 months of age and assessing the immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine booster dose given at 40 months of age	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017498-39	E5
3104	WHO ICTRP	EUCTR2009-017689-22-GB	The Cardiovascular and Inflammatory Effects of Statin Therapy in Patients with COPD - The Effect of Statins in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017689-22	E5
3105	WHO ICTRP	EUCTR2009-017772-25-HU	A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017772-25	A3
3106	WHO ICTRP	EUCTR2009-017872-26-IT	Role and pharmacological modulation of lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017872-26	A3
3107	WHO ICTRP	EUCTR2010-018597-20-GB	A multi-center, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50µg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD - n/a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018597-20	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3108	WHO ICTRP	EUCTR2010-018668-18-BE	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, CROSS-OVER STUDY TO INVESTIGATE THE BRONCHODILATOR EFFICACY AND SAFETY AFTER SINGLE AND REPEATED ADMINISTRATIONS OF DIFFERENT DOSES OF GLYCOPYRROLATE VIA PMDI IN MODERATE TO SEVERE COPD PATIENTS. (GLYCO 2) - GLY2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018668-18	A3
3109	WHO ICTRP	EUCTR2010-018724-16-BE	A prospective, open-label, pilot-study of azithromycin for lymphocytic bronchi(oli)tis after lung transplantation - Azithromycin in lymphocytic bronchi(oli)tis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018724-16	E5
3110	WHO ICTRP	EUCTR2010-018763-42-GB	Do Phosphodiesterase 5 Inhibitors Improve Exercise Capacity in COPD Patients with Pulmonary Hypertension? - The 3P study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018763-42	A3
3111	WHO ICTRP	EUCTR2010-018987-17-GB	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose Ranging, Single Dose, 6-Way Crossover Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of EP-101 Using eFlow Nebulizer in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018987-17	A3
3112	WHO ICTRP	EUCTR2010-019047-19-IT	ADDITIONAL EFFECT OF TIOTROPIUM BROMIDE ON EXERCISE TOLERANCE IN COPD PATIENTS. PILOT STUDY - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019047-19	E5
3113	WHO ICTRP	EUCTR2010-019685-87-GB	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD treated with fixed combinations of LABA and ICS. A 52-week, randomised double-blind trial with roflumilast 500 µg versus placebo - REACT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019685-87	A3
3114	WHO ICTRP	EUCTR2010-019695-76-DE	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily compared with Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019695-76	A3
3115	WHO ICTRP	EUCTR2010-020127-52-GB	A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020127-52	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3116	WHO ICTRP	EUCTR2010-020440-35-GB	GR activity in induced sputum macrophages, and a change in inflammatory biomarkers 2-hours after a single dose of either Symbicort®/Budesonide/Formoterol or placebo in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - Effect of Symbicort® on GR in sputum in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020440-35	A3
3117	WHO ICTRP	EUCTR2010-020818-28-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a pilot study - Metformin in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020818-28	A3
3118	WHO ICTRP	EUCTR2010-020826-17-CZ	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	A3
3119	WHO ICTRP	EUCTR2010-020891-43-SK	A 4-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel group, Multi-Centre, Phase IIa Study to Investigate the Tolerability and Safety of 100 mg Oral AZD2423 in Patients with Moderate to Severe COPD. - AZD2423 Safety and Tolerability Study in patients with moderate and severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020891-43	A3
3120	WHO ICTRP	EUCTR2010-020917-97-IT	SPHERIC-1 (Sildenafil in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease associated to Chronic Pulmonary Hypertension. Sixteen weeks long, multicentre, randomized, double blind study, in comparison with placebo, for the evaluation of sildenafil in the treatment of patients affected by pulmonary hypertension associated to COPD. - SPHERIC-1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020917-97	A3
3121	WHO ICTRP	EUCTR2010-021059-25-ES	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato de Fluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3122	WHO ICTRP	EUCTR2010-021217-23-DE	A 4 Week, Double Blind, Placebo Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase IIa Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 as Oral Capsules in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease - CIRRUS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021217-23	A3
3123	WHO ICTRP	EUCTR2010-021412-42-GB	Prospective randomised controlled trial to investigate the effectiveness of inhalers for the relief of breathlessness in patients with lung cancer and COPD - Airway disease optimisation of pharmaco-therapy in lung cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021412-42	A3
3124	WHO ICTRP	EUCTR2010-021495-29-FR	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study to compare the efficacy and the safety of 24-week treatment with masitinib at 6 mg/kg/day versus placebo in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021495-29	A3
3125	WHO ICTRP	EUCTR2010-021723-27-BG	An exploratory, randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study to assess the efficacy, safety and tolerability of a single and a repeated dose of oral BCT197 in patients with an acute COPD exacerbation - Safety & Efficacy of BCT197A2201 in COPD patients presenting with an exacerbation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021723-27	E5
3126	WHO ICTRP	EUCTR2010-021782-70-DE	Open monocentric clinical pilot study in COPD und Asthma patients to investigate static as well as dynamic ventilation, intrapulmonary ADC and pO ₂ using helium-3-MRI after inhalation of hyperpolarised helium-3 gas; a comparison with pulmonary function tests und H-MRI (long-term observation) - COALA-HE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021782-70	A3
3127	WHO ICTRP	EUCTR2010-021800-72-DE	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	A3
3128	WHO ICTRP	EUCTR2010-021802-39-DE	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3129	WHO ICTRP	EUCTR2010-022110-29-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II study, comparing the efficacy and safety of inhaled SNG001 to placebo administered to COPD patients after the onset of a respiratory viral infection for the prevention or attenuation of COPD symptoms caused by respiratory viruses - Phase II: Inhaled SNG001 in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022110-29	E5
3130	WHO ICTRP	EUCTR2010-022123-29-AT	Acetylic salicylic acid for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial - ASA-COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022123-29	A3
3131	WHO ICTRP	EUCTR2010-022796-62-NL	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022796-62	A3
3132	WHO ICTRP	EUCTR2010-022819-19-DE	Efficacy, safety and tolerability of two weeks treatment with SIA capsules in acute bronchitis - A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial - - SIA in acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022819-19	E5
3133	WHO ICTRP	EUCTR2010-023091-10-DE	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	A3
3134	WHO ICTRP	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	A3
3135	WHO ICTRP	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3136	WHO ICTRP	EUCTR2010-023418-29-CZ	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	A3
3137	WHO ICTRP	EUCTR2010-023419-33-ES	HZC112352:Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación, dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	A3
3138	WHO ICTRP	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	A3
3139	WHO ICTRP	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	A3
3140	WHO ICTRP	EUCTR2010-023681-45-SE	Endotoxin-induced immune response in the lower respiratory tract in smokers with and without chronic bronchitis (CB) and / or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023681-45	E5
3141	WHO ICTRP	EUCTR2010-024168-16-IT	A TRIAL OF INHALED NEBULISED UNFRACTIONATED HEPARIN SODIUM IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - Heparin and COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024168-16	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3142	WHO ICTRP	EUCTR2010-024219-15-SE	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND OF SALMETEROL XINAFOATE/FLUTICASONE PROPIONATE COMBINATION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024219-15	A3
3143	WHO ICTRP	EUCTR2010-024435-16-DE	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	A3
3144	WHO ICTRP	EUCTR2010-024640-15-EE	A randomized, double-blind, placebo-controlled 'Proof of Concept' study of 12 week treatment with RBx 10017609 in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - RBx 10017609 tablets in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024640-15	E5
3145	WHO ICTRP	EUCTR2011-000429-58-DE	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 STRENGTHS OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000429-58	A3
3146	WHO ICTRP	EUCTR2011-000531-88-IT	Ceftidoren versus levofloxacin in the treatment of patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB). Multi-centre, open-label, randomised, levofloxacin-controlled, parallel groups study, pilot study to evaluate the effects of the treatment on serum inflammatory biomarkers - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000531-88	E5
3147	WHO ICTRP	EUCTR2011-000582-13-DE	A 16-week, randomized, placebo-controlled, double blind, and parallel group trial to assess the anti-inflammatory effects of Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease The ROBERT study (Roflumilast Biopsy European Research Trial)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000582-13	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3148	WHO ICTRP	EUCTR2011-000834-12-DE	A MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY INHALED ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg COMPARED TO PLACEBO AND TO TIOTROPIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000834-12	A3
3149	WHO ICTRP	EUCTR2011-000868-95-DK	Vitamin D and COPD A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D on withdrawal from pulmonary rehabilitation and exercise endurance - DvitKOL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000868-95	A3
3150	WHO ICTRP	EUCTR2011-001063-43-GB	A Phase III single-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy in patients with stable COPD using Moxifloxacin, Azithromycin, and Doxycycline: a Bayesian decision analysis, including other criteria, will be used to distinguish the optimal antibiotic treatment. - Development of an optimal antibiotic regime for long-term treatment in stable COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001063-43	A3
3151	WHO ICTRP	EUCTR2011-001524-38-GB	EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38	A3
3152	WHO ICTRP	EUCTR2011-001581-18-DE	Effects of bronchodilatation with salmeterol on the autonomic nervous system	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001581-18	A3
3153	WHO ICTRP	EUCTR2011-001645-33-DE	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	A3
3154	WHO ICTRP	EUCTR2011-001810-32-GB	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Seven Arm, Four-Period Cross-over, Incomplete Block Design, 7-Day Dosing Study to Assess the Dose-Response, Safety, and Efficacy of EP-101 in Subjects with Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001810-32	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3155	WHO ICTRP	EUCTR2011-002038-37-GB	Hyperpolarised xenon magnetic resonance imaging (Xe-129 MRI) lung imaging in COPD - Xenon lung imaging in COPD: a COPD Cohort sub-study Version 1.0	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002038-37	A3
3156	WHO ICTRP	EUCTR2011-002225-22-DE	A phase I, randomized, controlled, double-blind study to assess safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' pneumococcal vaccine 2830930A when administered as a single dose in healthy toddlers aged 12-23 months. - SPNG-007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002225-22	E1
3157	WHO ICTRP	EUCTR2011-002451-33-PL	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler® in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	A3
3158	WHO ICTRP	EUCTR2011-002452-13-GB	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with the existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	A3
3159	WHO ICTRP	EUCTR2011-002652-14-DE	Safety and tolerability of Pelargonium sidoides extract EPs®7630 in children (1 to 5 years old) suffering from acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002652-14	E5
3160	WHO ICTRP	EUCTR2011-002665-38-DE	A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, 2 PERIOD CROSSOVER CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg BID ON EXERCISE ENDURANCE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002665-38	A3
3161	WHO ICTRP	EUCTR2011-002905-31-GB	Effect of roflumilast 500 µg tablets once daily at acute COPD exacerbations treated with standard therapy of oral steroids and antibiotics. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. - TREAT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002905-31	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3162	WHO ICTRP	EUCTR2011-002987-26-DK	Effects of high dose terbutaline on physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute inflammatory response after exercise - Effects of terbutaline on patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002987-26	E5
3163	WHO ICTRP	EUCTR2011-003239-76-IT	Efficacy and tolerability clinical trial of Lantigen B (A bacterial lysate having immunostimulating activity) in the prophylaxis of respiratory infections, with special reference to patients with allergy to perennial inhalants. Double-blind multicenter, randomized study vs. placebo. - LAN-BR-11-001	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003239-76	E2
3164	WHO ICTRP	EUCTR2011-003310-17-ES	"Estudio fase II, multicentrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo para evaluar los efectos de Iloprost inhalado en una prueba de resistencia durante un test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertension pulmonar secundaria a enfermedad obstructiva pulmonar cronica"	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003310-17	A1
3165	WHO ICTRP	EUCTR2011-003595-36-GB	Can muscle dysfunction in COPD be altered by oxygenation in patients with intermittent hypoxia on exertion? - Use of ambulatory oxygen in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003595-36	E5
3166	WHO ICTRP	EUCTR2011-003606-24-ES	A 52-week, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Roflumilast 500 µg on Exacerbation Rate in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated with a Fixed Dose Combination of Long-Acting Beta Agonist and Inhaled Corticosteroid (LABA/ICS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003606-24	A3
3167	WHO ICTRP	EUCTR2011-003732-31-GB	A randomized, double-blind, parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of indacaterol (Onbrez® Breezhaler® 150 µg o.d.) with salmeterol/fluticasone propionate (Seretide® Accuhaler® 50 µg/500 µg b.i.d.) in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. -	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003732-31	A3
3168	WHO ICTRP	EUCTR2011-004031-31-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and tolerability of treatment with repeat doses of inhaled RV568 in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004031-31	A3
3169	WHO ICTRP	EUCTR2011-004152-19-AT	Effects of ROFLUMILAST on markers of subclinical atherosclerosis In stable COPD; the ELASTIC-trial - the ELASITC-trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004152-19	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3170	WHO ICTRP	EUCTR2011-004166-16-AT	Does simvastatin treatment affect COPD exacerbations? - Evaluation in a randomized controlled trial - Simvastatin and COPD exacerbation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004166-16	A3
3171	WHO ICTRP	EUCTR2011-004253-11-FI	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TorractoTM) - TorractoTM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004253-11	A3
3172	WHO ICTRP	EUCTR2011-004271-36-BE	Analysis of airway responses in severe COPD patients to Daxas®, using CT based functional respiratory imaging.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004271-36	A3
3173	WHO ICTRP	EUCTR2011-004659-37-DE	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 1] - Tiotropium + olodaterol FDC effect on lung hyperinflation and exercise [MORACTO™ 1]	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004659-37	A3
3174	WHO ICTRP	EUCTR2011-004660-30-NL	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 2] - Tiotropium + olodaterol FDC effect on lung hyperinflation and exercise [MORACTO™ 2]	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004660-30	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3175	WHO ICTRP	EUCTR2011-004710-42-DE	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg), tiotropium (2.5 µg, 5 µg) and olodaterol (5 µg) (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) after 6 weeks once daily treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - VIVACITO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004710-42	A3
3176	WHO ICTRP	EUCTR2011-004759-37-HU	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	A3
3177	WHO ICTRP	EUCTR2011-004870-26-DE	A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004870-26	A3
3178	WHO ICTRP	EUCTR2011-005036-26-GB	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005036-26	A3
3179	WHO ICTRP	EUCTR2011-005187-25-IT	Efficacy and tolerability clinical trial of an immunostimulant made from inactivated bacteria (BUCCALIN) in the prophylaxis of infection of the airways (rhinotracheobronchitis, colds). Double-blind multicenter, randomized study vs. placebo. - BUC-SI-11-001	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005187-25	E2
3180	WHO ICTRP	EUCTR2011-005389-39-IT	A phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallelgroup, multi-centre study to assess the efficacy and safety of two staggered dose levels of inhaled once daily AZD5423 or twice daily budesonide for 12 weeks in COPD patients on a background therapy of formoterol. - AZD5423 COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005389-39	A3
3181	WHO ICTRP	EUCTR2011-005544-10-GB	Improving Inhaler Treatment and Small Airways Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Drug Lung Deposition In COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005544-10	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3182	WHO ICTRP	EUCTR2011-005673-23-HU	A 12-week multi-center, randomized, double-blind, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of the co-administration of NVA237 + indacaterol once daily vs. indacaterol once daily in patients with moderate to severe COPD - GLOW6	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005673-23	A3
3183	WHO ICTRP	EUCTR2011-005743-27-CZ	A phase II, randomized, controlled, partially-blind study to demonstrate immunogenicity and assess safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' pneumococcal vaccines (2830929A and 2830930A) administered as a 3-dose primary vaccination course during the first 6 months of life and as a booster dose at 12-15 months of age. - SPNG-009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005743-27	E1
3184	WHO ICTRP	EUCTR2011-005864-11-SE	A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND OF TIOTROPIUM BROMIDE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005864-11	A3
3185	WHO ICTRP	EUCTR2011-005914-12-DE	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	A3
3186	WHO ICTRP	EUCTR2011-006008-11-GB	Evaluation of effects of chronic dose exposure to cardioselective and non-cardioselective beta blockers on measures of cardiopulmonary function in moderate to severe COPD. - Beta Blocker therapy in moderate to severe COPD. ANDA2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006008-11	A3
3187	WHO ICTRP	EUCTR2012-000384-24-GB	A 4-Week Randomized Cross-Over Study to Evaluate Daily Lung Function Following the Administration of Albuterol/Salbutamol and Ipratropium in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000384-24	A3
3188	WHO ICTRP	EUCTR2012-000413-36-GB	ACE-EPIC: ACE inhibitors to enhance the effects of pulmonary rehabilitation in COPD - ACE-EPIC: Enhancing the effects of pulmonary rehabilitation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000413-36	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3189	WHO ICTRP	EUCTR2012-000524-18-CZ	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD - Not Applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	A3
3190	WHO ICTRP	EUCTR2012-000525-45-GR	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD. - Advair v Zephyr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	A3
3191	WHO ICTRP	EUCTR2012-000712-29-DE	Clinical and immune modifying capacity of Broncho-Vaxom® tested by LPS challenge in healthy volunteers A randomized double-blind placebo-controlled trial - Broncho-Vaxom® immune-modifying capacity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000712-29	E1
3192	WHO ICTRP	EUCTR2012-000851-15-GB	What is the clinical and cost effectiveness of oral steroids in the treatment of acute lower respiratory tract infection (LRTI)? A placebo controlled randomised trial - The Oral Steroids for Acute Cough (OSAC) Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000851-15	E5
3193	WHO ICTRP	EUCTR2012-000927-42-GB	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	A3
3194	WHO ICTRP	EUCTR2012-001005-25-GB	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001005-25	E5
3195	WHO ICTRP	EUCTR2012-001152-19-ES	Effect of supplementation with vitamin D on the acute bronchitis prevention during the first year of life.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001152-19	E1
3196	WHO ICTRP	EUCTR2012-001496-36-AT	Multiple-dose pharmacokinetics of ampicillin / sulbactam and amoxicillin / clavulanic acid during haemodialysis in longterm haemodialysis patients - AMPISUL/AMOXICLAV-HD_V1.4	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001496-36	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3197	WHO ICTRP	EUCTR2012-001585-14-ES	Effect of the elimination of colonization by <i>Pneumocystis jirovecii</i> on inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	A3
3198	WHO ICTRP	EUCTR2012-001871-35-CZ	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	A3
3199	WHO ICTRP	EUCTR2012-002900-42-SE	A randomised, double-blind placebo- and active-controlled, multicentre, 6-way cross-over, single-dose phase IIa study to investigate the bronchodilatory and systemic effects of 4 different doses of inhaled AZD8683 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002900-42	A3
3200	WHO ICTRP	EUCTR2012-002952-17-GB	Effects of intravenous iron on hypoxic pulmonary responses in COPD - Intravenous iron in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002952-17	E5
3201	WHO ICTRP	EUCTR2012-003037-41-AT	Effects of Roflumilast on pulmonary vascular resistance in patients with COPD and sleep apnea (Overlap Syndrome) with and without non-invasive ventilation. A Pilot Study. - Effects of Roflumilast in Overlap Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003037-41	A3
3202	WHO ICTRP	EUCTR2012-003106-27-DE	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
3203	WHO ICTRP	EUCTR2012-003253-28-ES	Randomized double-blind placebo-controlled prospective, parallel, multicentre clinical trial of bacterial polyvalent vaccine (BACTEK®) administered by sublingual mucosa in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for efficacy evaluation, security and immunomodulatory response.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003253-28	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3204	WHO ICTRP	EUCTR2012-003346-32-ES	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /glycopyrronium bromide) in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	A3
3205	WHO ICTRP	EUCTR2012-003347-30-HU	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /glycopyrronium bromide) in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	A3
3206	WHO ICTRP	EUCTR2012-003413-33-DE	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing (7 days), Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered via Breath Actuated Inhaler (BAI), SPIRIVA® HandiHaler® and RespiMat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003413-33	A3
3207	WHO ICTRP	EUCTR2012-003973-24-HU	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	A3
3208	WHO ICTRP	EUCTR2012-004503-13-DK	Effect of Glucocorticosteroids on physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute inflammatory response after exercise	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004503-13	E5
3209	WHO ICTRP	EUCTR2012-004864-24-BE	Randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial with Bronchipret and Sinupret to evaluate acceleration of mucociliary clearance (MCC)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004864-24	E5
3210	WHO ICTRP	EUCTR2012-004949-32-GB	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Multiple-Dose, Five-Period, Incomplete-Block, Crossover Study to Examine the Pharmacodynamics, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of TD-4208 for 7 Days in Subjects Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - The effects of multiple doses of TD-4208 for 7 days in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004949-32	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3211	WHO ICTRP	EUCTR2012-004966-16-HU	A 52-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled study to compare the effect of QVA149 (indacaterol maleate / glycopyrronium bromide) with salmeterol/fluticasone on the rate of exacerbations in subjects with moderate to very severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004966-16	E3
3212	WHO ICTRP	EUCTR2012-005007-41-SE	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Symptoms on Tiotropium. - Early escalation study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	A3
3213	WHO ICTRP	EUCTR2012-005087-10-AT	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	A3
3214	WHO ICTRP	EUCTR2012-005102-22-CZ	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	A3
3215	WHO ICTRP	EUCTR2012-005586-13-ES	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study to compare the efficacy and the safety of 24-week treatment with masitinib versus placebo in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005586-13	E2
3216	WHO ICTRP	EUCTR2013-000116-14-HU	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3217	WHO ICTRP	EUCTR2013-000808-41-ES	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+olodaterol fixed dose combination delivered by the Respimat® inhaler vs. 6 weeks twice daily treatment with fluticasone propionate+salmeterol fixed dose combination delivered by the Accuhaler® in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - ENERGITO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000808-41	A3
3218	WHO ICTRP	EUCTR2013-001312-30-IT	Long term effects of selective beta1-adrenoceptor blockade with bisoprolol on hospital readmissions of elderly patients with coexisting heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001312-30	E2
3219	WHO ICTRP	EUCTR2013-001490-25-GB	A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - TWICS - Theophylline with Inhaled Corticosteroid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001490-25	A3
3220	WHO ICTRP	EUCTR2013-001951-11-SE	The FLAGSHIP Study: A 12-week Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AQX-1125 Following Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by targeting the SHIP1 Pathway - FLAGSHIP: AQX-1125 in patients with exacerbations of COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001951-11	A3
3221	WHO ICTRP	EUCTR2013-002239-44-DE	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
3222	WHO ICTRP	EUCTR2013-002243-29-FI	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (delivered by the Respimat inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - OTEMTO 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002243-29	E5
3223	WHO ICTRP	DRKS00000029	Exercise in severe COPD: Is walking different to stair-climbing?	http://www.drks.de/DRKS00000029	E5
3224	WHO ICTRP	DRKS00000031	Clinical impact of leak compensation during non-invasive ventilation	http://www.drks.de/DRKS00000031	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3225	WHO ICTRP	DRKS00000239	Acceptance of a Telemedical Intervention in Patients with COPD - ATICO	http://www.drks.de/DRKS00000239	E5
3226	WHO ICTRP	DRKS00000284	Impact of systemic manifestations/comorbidities on clinical state, prognosis and utilisation of health care resources in patients with COPD - COSYCONET-Kohorte	http://www.drks.de/DRKS00000284	E5
3227	WHO ICTRP	DRKS00000312	Symptom trajectories in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or lung cancer - a prospective longitudinal study - SYMPATIE study	http://www.drks.de/DRKS00000312	E5
3228	WHO ICTRP	DRKS00000476	Experiences of crises in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or lung cancer and their carers - a qualitative interview study	http://www.drks.de/DRKS00000476	E5
3229	WHO ICTRP	DRKS00000520	Quality of sleep during noninvasive positive pressure ventilation with high inspiratory pressures in patients with stable hypercapnic COPD	http://www.drks.de/DRKS00000520	E5
3230	WHO ICTRP	DRKS00000632	Identification of exacerbation markers in chronic inflammatory airway diseases	http://www.drks.de/DRKS00000632	E5
3231	WHO ICTRP	DRKS00000705	Monocentric, randomized study to investigate the impact of telemonitoring on the frequency of hospital admissions due to exacerbations in patients with chronic obstructive lung disease under the observance of atmospheric conditions	http://www.drks.de/DRKS00000705	E2
3232	WHO ICTRP	DRKS00000710	Continuous positive airway pressure during stair climbing in patients with very severe COPD	http://www.drks.de/DRKS00000710	E2
3233	WHO ICTRP	DRKS00000714	Impact of alveolar target-volume in noninvasive positive pressure ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized cross-over trial.	http://www.drks.de/DRKS00000714	E5
3234	WHO ICTRP	DRKS00003315	Prevalence and severity of urinary incontinence in patients with chronic obstructive pulmonary disease COPD - a patient survey.	http://www.drks.de/DRKS00003315	E5
3235	WHO ICTRP	DRKS00003541	Assessment of small airway diseases by inert gas washout testing. Evaluation of N2-single and multiple breath washout versus a double tracer single breath technique in healthy adults and patients with small airway diseases	http://www.drks.de/DRKS00003541	E5
3236	WHO ICTRP	DRKS00003550	ATP levels and P2R expression in acute lung inflammation such as ARDS and pneumonia	http://www.drks.de/DRKS00003550	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3237	WHO ICTRP	DRKS00004221	Acute impact of inspiratory muscle training on patients with stable hypercapnic COPD	http://www.drks.de/DRKS00004221	E5
3238	WHO ICTRP	DRKS00004257	Effectivity of different oxygen therapy devices in patients with chronic lung disease in the inflight environment: oxygen cylinders vs. oxygen concentrators	http://www.drks.de/DRKS00004257	E5
3239	WHO ICTRP	DRKS00004609	Efficiency of inspiratory muscle Training (IMT) as an adjunct to pulmonary Rehabilitation (PR) in patients with COPD. A randomised, placebo controlled, single blinded study.	http://www.drks.de/DRKS00004609	E2
3240	WHO ICTRP	DRKS00004807	The effect of liftfree mobilization on the pulmonary ability and quality of life among patients suffering from COPD level III-IV	http://www.drks.de/DRKS00004807	E5
3241	WHO ICTRP	DRKS00005072	Image-Based Structural and Functional Phenotyping of the COSYCONET Cohort Using MRI and CT (MR COPD). - MR COPD	http://www.drks.de/DRKS00005072	E5
3242	WHO ICTRP	IRCT138712271774N1	Clinical trial for comparing the effect of 25(oh)2vitD, calcitriol and placebo on pulmonary function test, serum C reactive protein and total antioxidant in patient with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1774&number=1	E5
3243	WHO ICTRP	IRCT138808182685N1	The effect of low-dose oral Theophylline on serum HS-CRP in patients with stable COPD -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2685&number=1	E5
3244	WHO ICTRP	IRCT138901232996N3	Assessing the influence of prayer on mortality rate and severity of ?patients general condition in critically ill patients hospitalized in intensive unit of Baqiyatallah ?Azam Hospital -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2996&number=3	E5
3245	WHO ICTRP	IRCT138903194129N1	The survey of the impact of respiratory rehabilitation techniques on the respiratory functions of chronic obstructive pulmonary disease patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4129&number=1	E5
3246	WHO ICTRP	IRCT138905064443N2	The effect of pulmonary rehabilitation program on self-efficacy and severity of symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4443&number=2	E5
3247	WHO ICTRP	IRCT201101095579N1	Atorvastatin effect on lung function and serum level of hs-CRP in chemical warfare patients with obstructive pulmonary disease.	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5579&number=1	E5
3248	WHO ICTRP	IRCT201102205536N2	Evaluation of sildenafil effect on weaning process from ventilator	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5536&number=2	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3249	WHO ICTRP	IRCT201103021599N9	Effect of computer learning on the quality of life in a sample of Iranian patients with asthma who referred to TUMS related hospital	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1599&number=9	E5
3250	WHO ICTRP	IRCT201103025951N1	Zinc sulfate effect on children with respiratory infection -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5951&number=1	E1
3251	WHO ICTRP	IRCT201103154724N2	Efficacy of vitamin D in the improvement of pulmonary function tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4724&number=2	E5
3252	WHO ICTRP	IRCT201103166080N1	Effects of additive therapy of losartan in chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6080&number=1	E5
3253	WHO ICTRP	IRCT201104266299N1	The effect of inspiratory muscle training on clinical status indicators and quality of life in COPD patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6299&number=1	E5
3254	WHO ICTRP	IRCT201105096422N1	The comparison of inspiratory resistive muscle training with incentive spirometer on improving respiratory function and dyspnea in COPD patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6422&number=1	E5
3255	WHO ICTRP	IRCT201108134519N2	Comparing of the effect of Hejamat and venesection on arterial O2 saturation rate among smokers	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4519&number=2	E5
3256	WHO ICTRP	IRCT201110237872N1	Effect of melatonin on subjective sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7872&number=1	E5
3257	WHO ICTRP	IRCT201201098659N1	Efficacy of Tiotropium compared with salmeterol in control of dynamic hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to Imam Reza Hospital, Tabriz -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8659&number=1	E5
3258	WHO ICTRP	IRCT201202018889N1	The effects of pentoxifylline on 6-minute walk test parameters in patients with pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary diseases -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8889&number=1	E5
3259	WHO ICTRP	IRCT201203135987N4	The effect of pulmonary rehabilitation on quality of life and activity tolerance of COPD patients	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5987&number=4	E5
3260	WHO ICTRP	IRCT2012071810332N1	Evaluation of Effects Oral Supplements Vitamine D on COPD Exacerbation and FEV1 in Patients With Severe and Very Severe COPD -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=10332&number=1	E2
3261	WHO ICTRP	IRCT201209061599N20	Effect of henna on pulse oximetry results in healthy and cardiopulmonary patients female. -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1599&number=20	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3262	WHO ICTRP	IRCT201212176918N14	Foot reflexology impact on physiological parameters, pulmonary function and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6918&number=14	E5
3263	WHO ICTRP	IRCT2013021012419N1	Evaluating the effect of vitamin D replacement on the distance during six minute walk test in patients with COPD -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=12419&number=1	E5
3264	WHO ICTRP	IRCT201303315486N3	The Effect of Eccentric Exercise on the Respiratory Capacities , Physical Function and Quality of Life Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Exercise therapy and COPD	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5486&number=3	E5
3265	WHO ICTRP	IRCT201304282496N10	Rapid Shallow Breathing Index Survey: A Predictor of Non-Invasive Ventilation Necessity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A prospective descriptive study -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2496&number=10	E5
3266	WHO ICTRP	IRCT2013051213299N1	The comparison of atorvastatin effects with placebo on pulmonary pressure in COPD patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=13299&number=1	E2
3267	WHO ICTRP	IRCT2013061713694N1	The effect of self management program on indicators of clinical status in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=13694&number=1	E2
3268	WHO ICTRP	ISRCTN00075564	A trial of withdrawal of nocturnal non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with chronic hypercapnic ventilatory failure previously stable on nocturnal NIPPV	http://isrctn.org/ISRCTN00075564	A3
3269	WHO ICTRP	ISRCTN01681733	Phase III study to prove the efficacy and tolerability of EPs® 7630 in patients aged greater than or equal to 18 years old with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN01681733	E2
3270	WHO ICTRP	ISRCTN03142263	A feasibility study to inform the design of a randomised controlled trial (RCT) of an interactive internet based Pulmonary Rehabilitation programme	http://isrctn.org/ISRCTN03142263	E2
3271	WHO ICTRP	ISRCTN03714514	A randomised trial comparing clarithromycin to first-line antibiotics for the out-patient treatment of acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN03714514	A3
3272	WHO ICTRP	ISRCTN03895886	Validation study of the Chronic Respiratory disease self-administered standardized Questionnaire and the feeling thermometer in Spanish language	http://isrctn.org/ISRCTN03895886	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3273	WHO ICTRP	ISRCTN04761234	Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and intact Interlobar Fissures	http://isrctn.org/ISRCTN04761234	E2
3274	WHO ICTRP	ISRCTN05135218	Non-invasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy: prospective interventional match-controlled study	http://isrctn.org/ISRCTN05135218	E5
3275	WHO ICTRP	ISRCTN05581879	Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition and mechanisms of skeletal muscle weakness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel trial	http://isrctn.org/ISRCTN05581879	E2
3276	WHO ICTRP	ISRCTN05697808	The prevalence and significance of Chronic Obstructive Pulmonary disease in subjects with Acute Coronary Syndrome: an observational study	http://isrctn.org/ISRCTN05697808	E5
3277	WHO ICTRP	ISRCTN07600011	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison in order to prove efficacy and tolerability of cineole in the long-term treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN07600011	A3
3278	WHO ICTRP	ISRCTN07852892	Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo in patients with acute bronchitis and purulent sputum: a double-blind randomised controlled clinical trial	http://isrctn.org/ISRCTN07852892	E5
3279	WHO ICTRP	ISRCTN07886743	A controlled trial comparing stapling with BioGlue® surgical adhesive versus stapling with buttressed bovine pericardium in lung volume reduction surgery (LVRS)	http://isrctn.org/ISRCTN07886743	E2
3280	WHO ICTRP	ISRCTN09143837	Effects of intravenous iron on hypoxic pulmonary vascular responses in COPD	http://isrctn.org/ISRCTN09143837	E5
3281	WHO ICTRP	ISRCTN10158455	An exploratory, non-drug, network biology study to develop a human in vivo model of acute cigarette smoke inhalation challenge in smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and appropriate controls	http://isrctn.org/ISRCTN10158455	E5
3282	WHO ICTRP	ISRCTN10877141	Do Phosphodiesterase-5 Inhibitors improve exercise capacity in COPD patients with Pulmonary Hypertension: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN10877141	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3283	WHO ICTRP	ISRCTN10906292	Mitochondrial adaptations to Aerobic Training in COPD and Health: the MATCH study	http://isrctn.org/ISRCTN10906292	E5
3284	WHO ICTRP	ISRCTN11034505	Supervised high intensity continuous and interval training vs self-paced training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN11034505	E2
3285	WHO ICTRP	ISRCTN11611768	Interval Exercise versus Continuous Exercise in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN11611768	A3
3286	WHO ICTRP	ISRCTN12205188	Prospective randomised controlled trial to investigate the effectiveness of inhalers for the relief of breathlessness in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN12205188	E5
3287	WHO ICTRP	ISRCTN13825248	A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of infective exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN13825248	A3
3288	WHO ICTRP	ISRCTN13946813	Survival, quality of life and health resource use following hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a longitudinal, single-centre, observational study	http://isrctn.org/ISRCTN13946813	E5
3289	WHO ICTRP	ISRCTN14930255	TargetCOPD: a randomised controlled trial of targeted case finding for COPD versus routine practice in primary care	http://isrctn.org/ISRCTN14930255	E2
3290	WHO ICTRP	ISRCTN15098442	Expiratory flow limitation and heliox breathing in resting and exercising chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: a randomised double-blind cross-over trial	http://isrctn.org/ISRCTN15098442	E2
3291	WHO ICTRP	ISRCTN15106246	Efficacy of two educational interventions about inhalation technique in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preference study	http://isrctn.org/ISRCTN15106246	E2
3292	WHO ICTRP	ISRCTN15188976	In situ detection of lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease using 18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography	http://isrctn.org/ISRCTN15188976	E5
3293	WHO ICTRP	ISRCTN15368477	Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients	http://isrctn.org/ISRCTN15368477	A3
3294	WHO ICTRP	ISRCTN15372863	Investigation into the effects of controlling rate and depth of breathing during exertion on arterial oxygen saturation and ventilation with COPD	http://isrctn.org/ISRCTN15372863	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3295	WHO ICTRP	ISRCTN15645417	A study of the effectiveness of individual components of a pulmonary rehabilitation programme when compared with the combined programme	http://isrctn.org/ISRCTN15645417	A3
3296	WHO ICTRP	ISRCTN15832381	A randomized control trial of non-invasive ventilation during an exercise programme following acute acidotic exacerbation of COPD in hospital and follow-up use at home: feasibility of using the Trilogy Ventilator	http://isrctn.org/ISRCTN15832381	E2
3297	WHO ICTRP	ISRCTN15985261	A randomised placebo-controlled trial investigating the effect of bilateral quadriceps NeuroMuscular Electrical Stimulation (NMES) on exercise capacity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN15985261	E5
3298	WHO ICTRP	ISRCTN16154048	A study to test the efficacy of the Mag-Flo inhaler tuition device	http://isrctn.org/ISRCTN16154048	A3
3299	WHO ICTRP	ISRCTN16343749	Pilot study to investigate dietary supplementation of elderly COPD patients with an oral nutritional supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids and its effect on respiratory function, appetite and weight.	http://isrctn.org/ISRCTN16343749	A3
3300	WHO ICTRP	ISRCTN17312089	A prospective randomised, double-blind controlled trial of intravenous aminophylline versus placebo in patients with acute exacerbations of COPD	http://isrctn.org/ISRCTN17312089	A3
3301	WHO ICTRP	ISRCTN17409338	Strengthening the delivery of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) care at primary health care facilities - a randomised controlled trial in Pakistan	http://isrctn.org/ISRCTN17409338	E2
3302	WHO ICTRP	ISRCTN17492330	Pulmonary rehabilitation in the elderly; its impact on quality of life and health service utilisation	http://isrctn.org/ISRCTN17492330	A3
3303	WHO ICTRP	ISRCTN17544114	Effect of singing lessons on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled single-blind trial	http://isrctn.org/ISRCTN17544114	E2
3304	WHO ICTRP	ISRCTN17802078	Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with mild respiratory acidosis: a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN17802078	A3
3305	WHO ICTRP	ISRCTN18062761	Efficacy of ascorbic acid and/ N-Acetylcysteine (NAC) supplementation on nutritional, antioxidant status, and respiratory function of male Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients: a randomized controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN18062761	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3306	WHO ICTRP	ISRCTN18443546	Does home telemonitoring reduce healthcare use in recurrent hospital attenders with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A pilot randomised trial	http://isrctn.org/ISRCTN18443546	E2
3307	WHO ICTRP	ISRCTN18841601	Efficacy and safety of a multifactorial intervention to improve treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN18841601	A3
3308	WHO ICTRP	ISRCTN18993812	Cardiopulmonary exercise testing and haemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cross-sectional study	http://isrctn.org/ISRCTN18993812	E5
3309	WHO ICTRP	ISRCTN19258620	Inspiratory muscle training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN19258620	A3
3310	WHO ICTRP	ISRCTN19646069	Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE trial	http://isrctn.org/ISRCTN19646069	E5
3311	WHO ICTRP	ISRCTN20283604	Effectiveness of an integrated care guideline training programme (Primary Care 101) on the processes and outcomes of non-communicable chronic diseases compared with usual training and support in primary care in South Africa: a pragmatic cluster randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN20283604	E2
3312	WHO ICTRP	ISRCTN20367656	A single centre, placebo controlled trial to investigate the safety and tolerability of bisoprolol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN20367656	A3
3313	WHO ICTRP	ISRCTN21676344	Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.	http://isrctn.org/ISRCTN21676344	A3
3314	WHO ICTRP	ISRCTN22287730	Does oral creatine supplementation enhance recovery from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation?	http://isrctn.org/ISRCTN22287730	A3
3315	WHO ICTRP	ISRCTN22314061	CardioPulmonary Exercise Testing in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN22314061	E5
3316	WHO ICTRP	ISRCTN22764439	Molecular approaches to reversing skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the role of resistance training and protein supplementation - a double-blind randomised placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN22764439	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3317	WHO ICTRP	ISRCTN23612807	Multicentre randomised placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN23612807	E2
3318	WHO ICTRP	ISRCTN24818612	Nocturnal nasal positive pressure ventilation plus oxygen therapy versus oxygen alone in severe stable chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN24818612	A3
3319	WHO ICTRP	ISRCTN25212012	Clinical and immune modifying capacity of Broncho-Vaxom tested by LPS challenge in healthy volunteers	http://isrctn.org/ISRCTN25212012	E1
3320	WHO ICTRP	ISRCTN27066620	A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral Theophylline as an adjunct to Inhaled Corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN27066620	E2
3321	WHO ICTRP	ISRCTN29870041	Optimal therapy of chronic obstructive pulmonary disease to prevent exacerbations and improve quality of life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN29870041	A3
3322	WHO ICTRP	ISRCTN31237955	Multi-centre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN31237955	A3
3323	WHO ICTRP	ISRCTN31525632	Nordic walking to improve functional exercise capacity and daily physical activities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN31525632	E2
3324	WHO ICTRP	ISRCTN33686980	The contribution of the intestinal permeability in the systemic inflammation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during acute exercise: an observational case-control study	http://isrctn.org/ISRCTN33686980	E5
3325	WHO ICTRP	ISRCTN33946398	A randomised prospective controlled study to assess the effects of a respiratory case management model on hospital readmission rates in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN33946398	A3
3326	WHO ICTRP	ISRCTN35501175	A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of a Self-management Programme of Activity Coping and Education for Chronic Obstructive Pulmonary Disease delivered in primary care	http://isrctn.org/ISRCTN35501175	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3327	WHO ICTRP	ISRCTN35692743	Non-invasive ventilation (NIV) as an aid to rehabilitation in acute respiratory disease: A prospective, single-blind, randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN35692743	E2
3328	WHO ICTRP	ISRCTN36101176	Hospital at home care in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN36101176	E2
3329	WHO ICTRP	ISRCTN36776916	Randomised double-blind comparison of hand-held inhalers versus electric compressors and nebulisers, for domiciliary high-dose bronchodilator treatment in severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://isrctn.org/ISRCTN36776916	A3
3330	WHO ICTRP	ISRCTN37784439	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group comparison in order to prove efficacy and safety of Cineole in patients with acute bronchitis with productive cough	http://isrctn.org/ISRCTN37784439	E5
3331	WHO ICTRP	ISRCTN38391551	Safety and efficacy of Sumamed® therapy in the treatment of respiratory tract infections in adults and children: international, multicentre, non-comparative study	http://isrctn.org/ISRCTN38391551	E5
3332	WHO ICTRP	ISRCTN39714922	Effect of singing lessons on physical activity in patients with COPD: A prospective, single-blind, randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN39714922	E5
3333	WHO ICTRP	ISRCTN40367841	A pilot study and randomised trial of a multicomponent mobile-health based intervention compared with usual care to improve outcomes in chronic obstructive pulmonary disease.	http://isrctn.org/ISRCTN40367841	E2
3334	WHO ICTRP	ISRCTN41424840	A new model for continuous care of chronic patients - eCare and eLearning for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN41424840	E2
3335	WHO ICTRP	ISRCTN41544517	Effect of Citalopram on Health status, anxiety and depression in patients with chronic Obstructive pulmonary disease: a pilot study	http://isrctn.org/ISRCTN41544517	E2
3336	WHO ICTRP	ISRCTN42132522	Determining the optimal approach to identifying individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a multi-centre randomised trial	http://isrctn.org/ISRCTN42132522	E2
3337	WHO ICTRP	ISRCTN43002091	A Comprehensive Evaluation of the Implementation and Impact of Telecare and Telehealth across Health and Social Care - the Whole System Demonstrator (WSD) Project	http://isrctn.org/ISRCTN43002091	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3338	WHO ICTRP	ISRCTN43262969	Randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of 6-day additional oral moxifloxacin administration 400 mg once a day (qd) after common antibiotic treatment on acute bacterial exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients	http://isrctn.org/ISRCTN43262969	E2
3339	WHO ICTRP	ISRCTN44642272	Markers for emphysema versus airways disease in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN44642272	E5
3340	WHO ICTRP	ISRCTN45572998	Preventing viral exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in upper respiratory tract infection: a multinational, double-blinded, randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN45572998	E2
3341	WHO ICTRP	ISRCTN46428072	An investigation into the effect of neuromuscular electrical stimulation (NMES) and pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN46428072	A3
3342	WHO ICTRP	ISRCTN49632858	A singlecentre, exploratory, cluster randomised controlled trial of a complex psychosocial intervention for the management of COPD	http://isrctn.org/ISRCTN49632858	E2
3343	WHO ICTRP	ISRCTN50085100	Multicentre randomised placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN50085100	E2
3344	WHO ICTRP	ISRCTN50373337	Effectiveness of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive and restrictive lung disease in elderly patients	http://isrctn.org/ISRCTN50373337	A3
3345	WHO ICTRP	ISRCTN50541811	A randomised parallel group trial to investigate the effect of seretide withdrawal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using non-invasive biomarkers and physiological measurements	http://isrctn.org/ISRCTN50541811	A3
3346	WHO ICTRP	ISRCTN51185878	The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test in pulmonary rehabilitation: a prospective, multicentre cohort study	http://isrctn.org/ISRCTN51185878	E5
3347	WHO ICTRP	ISRCTN52403063	A cluster randomised controlled trial evaluating the effectiveness of a structured pulmonary rehabilitation programme (SPRP) for improving the health status of people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) delivered at the level of general practice compared with usual care	http://isrctn.org/ISRCTN52403063	E2
3348	WHO ICTRP	ISRCTN53308138	Does an intensive development procedure of multidisciplinary guidelines improve prescribing behaviour: a pre/post study with concurrent control group and a randomised subgroup	http://isrctn.org/ISRCTN53308138	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3349	WHO ICTRP	ISRCTN53887688	Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN53887688	A3
3350	WHO ICTRP	ISRCTN54451987	A randomised controlled clinical trial of the comparison of two strategies (multifaceted strategy multi-pronged strategy of individualized attention versus a self-control strategy) for the management of patients with COPD and/or heart failure	http://isrctn.org/ISRCTN54451987	E2
3351	WHO ICTRP	ISRCTN55206395	A single centre randomised controlled trial to identify if cognitive behavioural therapy delivered by respiratory nurses reduces anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CBT CARE Study).	http://isrctn.org/ISRCTN55206395	E2
3352	WHO ICTRP	ISRCTN55776263	Acute Chest Triage Rapid Intervention Guided by Home Care or Telecare	http://isrctn.org/ISRCTN55776263	A3
3353	WHO ICTRP	ISRCTN56104508	Primary care practice based care management for chronically ill patients: An open multicentre cluster randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN56104508	E2
3354	WHO ICTRP	ISRCTN57141601	A study to investigate the effects of voluntary coughing on the airways of asthmatic and COPD subjects	http://isrctn.org/ISRCTN57141601	A3
3355	WHO ICTRP	ISRCTN57615270	Acoustic analysis of the effect of codeine on cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN57615270	A3
3356	WHO ICTRP	ISRCTN58336458	Efficacy of EPs 7630 compared to N-acetylcysteine (ACC) in children with acute bronchitis	http://isrctn.org/ISRCTN58336458	E1
3357	WHO ICTRP	ISRCTN59758487	Does an individualised self-management plan help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiate early treatment for infective exacerbations?	http://isrctn.org/ISRCTN59758487	A3
3358	WHO ICTRP	ISRCTN60147249	Efficacy of two educational interventions about inhalation technique in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - a randomized controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN60147249	E2
3359	WHO ICTRP	ISRCTN60790910	Efficacy of EPs 7630 compared to placebo in the treatment of acute bronchitis	http://isrctn.org/ISRCTN60790910	E5
3360	WHO ICTRP	ISRCTN61381178	A pilot study to evaluate whether acupuncture is likely to reduce symptoms of breathlessness and anxiety during acute exacerbations of Chronic Obstructive Disease (COPD) - a single blind, placebo controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN61381178	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3361	WHO ICTRP	ISRCTN61661881	On demand prostacyclin inhalation in obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: a single centre prospective randomised double-blind crossover study	http://isrctn.org/ISRCTN61661881	E2
3362	WHO ICTRP	ISRCTN61732734	Randomised controlled trial of a home based exercise programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN61732734	A3
3363	WHO ICTRP	ISRCTN63026442	Randomised trial of nasal mask versus full-face mask for the application of non-invasive ventilation in patients admitted to Queen's Medical Centre with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease and hypercapnic respiratory failure	http://isrctn.org/ISRCTN63026442	A3
3364	WHO ICTRP	ISRCTN63818313	A Single Centre, Randomised, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Effects of Roflumilast on Cardiac Repolarization, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability in Healthy Volunteers	http://isrctn.org/ISRCTN63818313	E5
3365	WHO ICTRP	ISRCTN64759523	A Comprehensive Comparison of the Sensitivity of Common Exercise Outcome Measures for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a randomised trial	http://isrctn.org/ISRCTN64759523	E5
3366	WHO ICTRP	ISRCTN66099139	EDEN-EPIC: Effect of dietary nitrate supplementation on exercise performance in COPD - a randomised double-blind cross-over placebo controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN66099139	E5
3367	WHO ICTRP	ISRCTN67880705	INDacaterol effect on Health status in COPD: A real Life patient Experience prospective observational study (INHALE)	http://isrctn.org/ISRCTN67880705	E5
3368	WHO ICTRP	ISRCTN68654480	The effects of maintenance schedules following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN68654480	E2
3369	WHO ICTRP	ISRCTN68856013	Pilot Study in Preparation for a Pragmatic Randomised Controlled Trial of Tele-Health for Early Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN68856013	E2
3370	WHO ICTRP	ISRCTN70138213	A single centre observational study to establish reference values for the incremental shuttle walk test in a healthy population	http://isrctn.org/ISRCTN70138213	E5
3371	WHO ICTRP	ISRCTN70191324	A study of the impact of a written action plan and multi-disciplinary (respiratory specialist nurse led) intervention in preventing re-admission and improving quality of life through better disease management in patients admitted with an exacerbation	http://isrctn.org/ISRCTN70191324	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3372	WHO ICTRP	ISRCTN70785677	Tai Chi-Qigong improves physiological and psychosocial health in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN70785677	E2
3373	WHO ICTRP	ISRCTN72035428	Antibiotics for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD): a pilot randomised trial within the General Practice Research Database (GPRD)	http://isrctn.org/ISRCTN72035428	E2
3374	WHO ICTRP	ISRCTN72258018	An evaluation of the cost effectiveness of single test screening spirometry in the early diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in primary care	http://isrctn.org/ISRCTN72258018	A3
3375	WHO ICTRP	ISRCTN73861224	RESPONSIfVE: Efficacy and therapeutic response to Procoralan® in the treatment of chronic stable angina pectoris in routine medical practice ? a prospective non-interventional study	http://isrctn.org/ISRCTN73861224	E5
3376	WHO ICTRP	ISRCTN77261143	Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (AECOPD): a randomised trial - The ProCOLD Study	http://isrctn.org/ISRCTN77261143	A3
3377	WHO ICTRP	ISRCTN77419032	Safety and tolerability of Pelargonium sidoides extract EPs® 7630 in children (1 to 5 years old) suffering from acute bronchitis: a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN77419032	E5
3378	WHO ICTRP	ISRCTN77785397	Maximizing the effects of self-management interventions on chronic disease outcomes: the development of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) web-based patient portal	http://isrctn.org/ISRCTN77785397	E2
3379	WHO ICTRP	ISRCTN79038750	ACE inhibitors to augment the effects of pulmonary rehabilitation in COPD	http://isrctn.org/ISRCTN79038750	E2
3380	WHO ICTRP	ISRCTN79533637	Effect of Occupational Therapy in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN79533637	E2
3381	WHO ICTRP	ISRCTN80279999	Domiciliary application of non-invasive positive pressure ventilation with average volume assured pressure support to subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who remain hypercapnic following the application of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) for an acute exacerbation	http://isrctn.org/ISRCTN80279999	E2
3382	WHO ICTRP	ISRCTN80745975	A randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in an at risk group	http://isrctn.org/ISRCTN80745975	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3383	WHO ICTRP	ISRCTN80875207	Evaluation of the relative severity of pulmonary neutrophilic inflammation and therapeutic modification with intravenous prolatin by means of 18 fluoro-2-deoxyglucose (18FDG) positron emission tomography (PET)/computerised tomography (CT) scanning in subjects with usual chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and alpha 1-antitrypsin deficiency	http://isrctn.org/ISRCTN80875207	E2
3384	WHO ICTRP	ISRCTN81189044	A Self-management Programme of Activity, Coping and Education for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): is it a feasible alternative to conventional rehabilitation? A randomised study	http://isrctn.org/ISRCTN81189044	E2
3385	WHO ICTRP	ISRCTN82911859	Testing sputum rheology, sputum fourier transformed infrared spectroscopy and exhaled volatile organic compounds in diagnosing and monitoring chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN82911859	E5
3386	WHO ICTRP	ISRCTN83029560	Pursed Lip Breathing (PLB) and its role in the management of breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN83029560	A3
3387	WHO ICTRP	ISRCTN83655837	Quantification of the impact of pulmonary rehabilitation in patients with moderate and severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN83655837	A3
3388	WHO ICTRP	ISRCTN84503991	The actions of phloridzin on sodium ion transporters and potential difference in nasal airway epithelium.	http://isrctn.org/ISRCTN84503991	A3
3389	WHO ICTRP	ISRCTN84599369	A pilot randomised controlled study for the delivery of standardised self management (SPACE Self management Programme of Activity, Coping and Education) at the time of discharge after an acute exacerbation of COPD - is it effective?	http://isrctn.org/ISRCTN84599369	E5
3390	WHO ICTRP	ISRCTN84612310	Swiss Study On Pulmonary Rehabilitation after Exacerbation	http://isrctn.org/ISRCTN84612310	E2
3391	WHO ICTRP	ISRCTN84977419	A prospective randomised cross-over trial to examine the effect of auto variable positive airway pressure versus standard non-invasive positive pressure ventilation on stable chronic obstructive pulmonary disease-patients previously established on non-invasive ventilation	http://isrctn.org/ISRCTN84977419	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3392	WHO ICTRP	ISRCTN85191494	Impact of smoking cessation on skeletal muscle atrophy and hypertrophy pathways in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN85191494	E5
3393	WHO ICTRP	ISRCTN86049077	Systemic manifestation and co-morbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are associated with circulating markers of aging: a cross-sectional observational study with a longitudinal follow-up for two years	http://isrctn.org/ISRCTN86049077	E5
3394	WHO ICTRP	ISRCTN86821773	A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up; impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources	http://isrctn.org/ISRCTN86821773	A3
3395	WHO ICTRP	ISRCTN87439020	The effects of unilateral neuromuscular stimulation on quadriceps muscle morphology, architecture and function in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN87439020	E5
3396	WHO ICTRP	ISRCTN89287773	Effectiveness and cost effectiveness of a telemedicine at home intervention to prevent readmissions in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, parallel group, standard practice controlled pilot study	http://isrctn.org/ISRCTN89287773	E2
3397	WHO ICTRP	ISRCTN90940049	Evaluation of the WISE approach in primary care: improving outcomes in chronic conditions through effective self-management - a two-arm practice-level cluster randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN90940049	E2
3398	WHO ICTRP	ISRCTN91892415	A randomised controlled trial to compare auto variable positive airway pressure ventilation with conventional non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN91892415	A3
3399	WHO ICTRP	ISRCTN92422949	The use of biomarkers to direct antibiotic and systemic corticosteroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a randomised controlled study	http://isrctn.org/ISRCTN92422949	E2
3400	WHO ICTRP	ISRCTN94263922	An observational study examining airway remodelling and repair in patients with severe persistent asthma treated with bronchial thermoplasty: An imaging and immunopathological study	http://isrctn.org/ISRCTN94263922	A3
3401	WHO ICTRP	ISRCTN94278636	Does using a handheld fan and wet-wipe improve exercise capacity or speed resolution of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease?	http://isrctn.org/ISRCTN94278636	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3402	WHO ICTRP	ISRCTN94514482	A 3-arm randomised controlled parallel group trial to determine the efficacy of pulmonary rehabilitation in moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in primary health care and maintenance of benefits at 2 years	http://isrctn.org/ISRCTN94514482	E2
3403	WHO ICTRP	ISRCTN95689523	Neurocognitive and health-related quality of life outcomes of nocturnal oxygen supply in chronic obstructive pulmonary disease patients with sleep-related oxygen desaturation	http://isrctn.org/ISRCTN95689523	E2
3404	WHO ICTRP	ISRCTN96634935	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The impact of a telemetric COPD monitoring service - a randomised controlled trial with nested qualitative study	http://isrctn.org/ISRCTN96634935	E2
3405	WHO ICTRP	ISRCTN97227471	Do regular oral antibiotics prevent hospital admission for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?	http://isrctn.org/ISRCTN97227471	A3
3406	WHO ICTRP	ISRCTN98252311	Bosentan, an endothelin-receptor antagonist, in the treatment of pulmonary hypertension in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN98252311	E2
3407	WHO ICTRP	ISRCTN99038914	A randomised controlled trial of an intervention to promote the effects of Health Enhancing Physical Activity (HEPA) on physical and psychosocial outcomes in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who are being treated with tiotropium	http://isrctn.org/ISRCTN99038914	A3
3408	WHO ICTRP	ISRCTN99586989	PRedicting Outcome using systemic Markers In Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): the PROMISE-COPD cohort study	http://isrctn.org/ISRCTN99586989	E5
3409	WHO ICTRP	ISRCTN99876783	Randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN99876783	E2
3410	WHO ICTRP	JPRN-C000000061	Clinical trial of ghrelin administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3411	WHO ICTRP	JPRN-C000000232	A randomized, parallel-group, multicenter clinical trial to evaluate the preventive effect on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with Carbocisteine (1500mg/day)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3412	WHO ICTRP	JPRN-C000000233	A randomized, placebo controlled, parallel-group, multicenter clinical trial to evaluate the preventive effect on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with Carbocisteine (1500mg/day)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3413	WHO ICTRP	JPRN-C000000367	Multicentric study of combination therapy of theophylline and tiotropium in COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3414	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-101125	A 52-week treatment, multi-center, randomized, open label, parallel group study to assess the long term safety and tolerability of NVA237 (50 mcg o.d.) using tiotropium (18 mcg o.d.) as an active control in Japanese patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101125	E1
3415	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-111714	Phase3 study of T-1220 in the patients with bacterial infectious disease-Open label, multi-center study-	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111714	E1
3416	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121760	ONO-8025 Phase II Study -A Multicenter Randomized Double-blind Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients-	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121760	E1
3417	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121912	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of KRP-AB1102 Compared With Placebo for 4- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121912	E1
3418	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121913	A Multiple Dose, PhaseII Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetics of KRP-AB1102 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121913	E1
3419	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121915	A Phase II, Randomized, Double-blind, Two-week 3 Way Cross-over, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Formoterol DPI Compared With Placebo in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121915	E1
3420	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121975	Long-term safety study of KRP-AB1102 in japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121975	E1
3421	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132055	Pharmacological Effect of Lysozyme for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma With Sputum Symptom: a Randomised Placebo-controlled Study	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132055	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3422	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132223	A Phase II, Repeated-dose clinical pharmacology Study, Evaluating the Pharmacokinetics and Safety of KRP-AB1102F DPI in Patients With Mild to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132223	E1
3423	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132224	A Phase III, Open-label, 52week Study Evaluating the Safety and Efficacy of KRP-AB1102F DPI in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132224	E1
3424	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132279	A Phase III, Randomized, Double-blind, Active-controlled 12 week Study Evaluating the Efficacy and Safety of KRP-AB1102F DPI Compared with KRP-AB1102 DPI in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132279	E1
3425	WHO ICTRP	JPRN-JMA-IIA00033	Double-blind sham device-controlled multi-center crossover trial of chlorine dioxide gas on the protective effect against respiratory infections	https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=1023	E1
3426	WHO ICTRP	JPRN-UMIN00000634	Randomized, controlled trial of early intervention with pranlukast for prevention of bronchial asthma in infants with wheezy bronchitis and atopy	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3427	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001018	Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary artery diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3428	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001089	Effect of tiotropium on urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease with micturition disorder	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3429	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001277	The effect of Acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD Acupuncture Trial: CAT).	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3430	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001310	An open-label prospective trial designed to evaluate the safety and efficacy of bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) by autologous blood injection in emphysematous lung diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3431	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001489	Reduced airway inflammation of smokers with statins	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3432	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001503	Comparison of adherence and efficacy between inhaled salmeterol and transdermal tulobuterol patch in elderly COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3433	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001833	The efficacy of the assist use of short-acting beta2 stimulant procaterol on the daily activity in COPD patients. NIIGATA Multicenter Study	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3434	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001954	Evaluation of treatment to COPD by 320-area detector CT	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3435	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002056	Effects of rabeprazole on acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with acid reflux symptoms	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3436	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002080	A clinical research regarding an inhalation therapy of the low concentration carbon monoxide (CO) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and secondary pulmonary artery hypertension (sPAH)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3437	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002104	Role of COX-2 for cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin in patients with chronic bronchitis	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3438	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002234	Inspection for the management guidelines of acute respiratory infection in adults	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3439	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002309	Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, exercise capacity and health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3440	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002355	Vibration Response Imaging and Pulmonary Function: Comparing healthy subjects and patients of pulmonary diseases.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3441	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002608	NHO network group multi-center study on features of health-care associated pneumonia (HCAP) in Japan -roles of HCAP on acute exacerbation in respiratory failure –	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3442	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002629	Association of efficacy of long acting beta 2-agonist (LABA) and single nucleotide polymorphisms (SNP) of beta 2-adrenergic receptors in elderly patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3443	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002647	Effect of voluntary hyperventilation on exercise tolerance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3444	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002668	Evaluation of bronchodilation induced by beta-adrenergic agents in COPD patients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3445	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002764	Bronchodilator effects of salmeterol/fluticasone propionate (SFC) in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3446	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002800	Efficacy of assist usage of inhaled procaterol on improving dyspnea symptom and QOL in daily activities of patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3447	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003107	Clinical efficacy of sildenafil on pulmonary hypertension in patients with chronic respiratory disorders	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3448	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003174	The effects of inhaled procaterol on COPD patients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3449	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003192	Additive effects of short-acting bronchodilators in COPD patients who still had dyspnea in their daily lives despite long-acting bronchodilators.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3450	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003193	Development of non-invasive methods for diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and for difference between asthma and COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3451	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003268	Effect of low-temperature sauna therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3452	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003358	Randomized clinical study for BCAA and trace element-contained supplement in COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3453	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003401	The effect of add-on beta2 agonist in patients with COPD treated with tiotropium	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3454	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003403	Additional effects of moderate-dose fluticasone and salmeterol combination therapy on exacerbations and airflow limitations in patients with COPD in Japan	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3455	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003470	Keio research program for COPD in Japanese population	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3456	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003618	Randomized clinical study with tiotropium and formoterol/budesonide in COPD with asthma	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3457	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003718	COPD field survey in primary care physician	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3458	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003792	Evaluation of the effect of bronchodilator on COPD patients by physiological cost index	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3459	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003904	Transbronchial Decompression of Emphysematous bullae	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3460	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004097	Prospective combined analysis of spirometry, impulse oscillation, and chest tomography for the effect of salmeterol/fluticasone (SFC) in COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3461	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004196	Assessments of the effect of Salmeterol and Fluticasone Propionate (SFC250) on the patients with chronic obstructive pulmonary disease by Impulse Oscillometry	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3462	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004276	Intraleural administration of sustained-release basic fibroblast growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease accompanied by pneumothorax	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3463	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004391	Effect of continuous low-temperature sauna therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3464	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004434	The efficacy of CT screening on early detection of lung cancer for patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3465	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004496	A randomized phase II study of perioperable tiotropium treatment in gastric cancer patient with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3466	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004749	Investigate the long-term influence of bosentan on cardiac function, and its cardioprotective efficacy and safety in patients with pulmonary hypertension due to concurrent COPD or IPF	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3467	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004859	Clinical study of ciclesonide(CIC) add-on to salmeterol/fluticasone propionate combination(SFC) and tiotropium in poorly controlled asthmatic patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3468	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005063	Study of step down from high dose of salmeterol/fluticasone propionate combination(SFC) with tiotropium to middle dose of SFC + ciclesonide(CIC) with tiotropium in well controlled asthmatic patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3469	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005101	Examination of effect and safety of short acting beta2 agonist in stability period COPD patient(Acute effect and chronic effect)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3470	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005139	Effect of Tiotropium on sputum and cough in COPD patients with prolonged sputum	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3471	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005168	Observational study of changes in endothelial micro-particles in COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3472	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005188	The effect of standard treatments in COPD patients without maintenance therapy.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3473	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005204	A randomized, comparative study of Budesonide/formoterol versus Fluticasone/Salmeterol in COPD with asthma patients to improve oxidative stress and inflammatory mediators	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3474	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005285	Relationship between IPAG-COPD and the morbidity of COPD in Kanagawa	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3475	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005459	Add-on therapy for COPD receiving inhaled bronchodilators	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3476	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005519	The role of long-term use of noninvasive ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3477	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005543	The double blind study of the clinical effects of anti-cholinergic agent "imidafenacin" for COPD patients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3478	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005700	Studies on the role of respiratory syncytial (RS) virus infection on the development and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3479	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005770	The examination about the performance and safe operation of the Motivative exercise evaluation device	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3480	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005793	Open-label study of tiotropium/pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis with emphysema	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3481	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005947	Prospective observational Study for the COPD exacerbation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3482	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006256	Evaluation of clinical efficacy of transdermal Tulobuterol to the small airway dysfunction in patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3483	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006261	Analysis for the change of the intestinal bacterial flora by antimicrobials (antibiotics) with using T-RFLP method, and examination of the usefulness of probiotics for diarrhea caused by antimicrobials.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3484	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006291	Comparison of response to salmeterol/fluticasone combination (SFC) therapy in elderly- versus younger- onset asthma and COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3485	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006293	A clinical trial to evaluate the cahnges in symptoms, daily activity, exercise endurance, and pulmonary function by therapeutic interventions in the patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3486	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006435	A pilot study to assess mediastinal emphysema after esophageal endoscopic submucosal dissection with insufflation of carbon dioxide	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3487	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006441	Double blind randomized controlled trial to assess mediastinal emphysema after esophageal endoscopic submucosal dissection with insufflation of carbon dioxide	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3488	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006589	Investigation of inhaled Salmeterol/ Fluticasone propionate (SFC) in patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3489	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006692	Analysis of susceptibility molecule for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3490	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006696	Ion Mobility Spectrometry in healthy and respiratory disease subjects	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3491	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006724	Clinical effects of indacaterol in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3492	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007148	Evaluation of clinical efficacy of	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3493	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007543	Study of the Effect of inhaled Short Acting Beta 2 Agonist(procaterol)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3494	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007544	Additional effects of moderate-dose fluticasone and salmeterol combination therapy on exacerbations and airflow limitations in patients with COPD in Japan	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3495	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007708	Evaluation of the efficacy of Symbicort turbuhaler that target patients with bronchial asthma complicated by COPD and bronchial asthma - Evaluation of diurnal variation in peak flow -	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3496	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007979	Prevalence of osteoporosis in COPD patients and its risk factors	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3497	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008079	The safety and efficacy of Bisoprolol in patient with ischemic heart disease complicating chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3498	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008102	The efficacy of salmeterol/fluticasone inhalation on systemic inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3499	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008123	The effect of tulobuterol patch on exercise tolerance in COPD patients with pulmonary rehabilitation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3500	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008268	Comparison between indacaterol and tiotropium on respiratory function and exercise tolerance in COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3501	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008384	Comparison of the effect of indacaterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3502	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008394	Effects of adding budesonide/formoterol in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3503	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008534	A Phase IV Clinical Trial of EMPYNASE P Tablets 18000 in Patients with Chronic Respiratory Disease.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3504	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008561	Prospective controlled trial of piperacillin versus ampicillin for lower respiratory infection caused by Haemophilus influenzae	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3505	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008731	Significance of respiratory microbes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and bronchial asthma detected by the comprehensive realtime PCR method	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3506	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008934	Effect of long term intervention with acupuncture on COPD: A randomized controlled trial.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3507	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008973	Comparison between pulmonary functional magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with Chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3508	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009077	Comparison of the effect of tiotropium monotherapy versus tiotropium and indacaterol combination therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3509	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009139	Effects of Highly Absorptive Curcumin on	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3510	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009174	Effect of budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease patients with low peak inspiratory flow rate	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3511	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009357	The efficacy and safety of long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and long-acting beta2-agonist (LABA) in COPD patients with benign prostatic hyperplasia (BPH)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3512	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009577	Improvement of exercise tolerance by a long-term assisting use of the short acting beta 2 agonist (procaterol) for pulmonary rehabilitation in patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3513	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009657	The effect of indacaterol on exercise	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3514	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009849	Clinical evaluation of exercise training for patients with chronic obstructive pulmonary disease - An exploratory study to identify the appropriate evaluation metric -	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3515	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009857	Effects of a newly bronchodilator for lung hyperinflation and exercise tolerance in patients with mild to moderate stable COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3516	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009951	Comparison of indacaterol with tiotropium for stable COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3517	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010075	The evaluation of the effect of vitamin D on asthma and COPD and the relationship with Th17 cells	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3518	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010122	Clinical Efficacy of Cefditoren Pivoxil for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3519	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010135	Emphysema image analysis using Apollo software	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3520	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010137	Use the inhaler device to study the effective levels of inhalation from new outpatients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3521	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010262	Effects of inhaled indacaterol and inhaled tiotropium on impulse oscillation system (IOS)-assessed measures of peripheral airway resistance and reactance in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3522	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010276	The study of predictive factors for the effect of Salmeterol/Fluticasone combination(SFC) on the patients with obstructive pulmonary dysfunction.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3523	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010459	Effect of hydrogen-rich water on chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized, controlled, double-blind clinical trial	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3524	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010509	The role of hydrogen sulfide (H2S) as a marker of diagnosis and control in respiratory diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3525	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010514	Sarcopenia and dysphagia in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3526	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010677	Prospective Exploration for the Association of Chronic Obstructive Lung Disease/Emphysema with Incidence of Chronic Respiratory Diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3527	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010711	Investigation of biomarkers for predicting the response to steroids in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3528	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010948	Evaluation of the usefulness of perioperative administration of tiotropium and indacaterol in lung cancer patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3529	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011066	An observational study of ambulatory pulse oximetry monitoring in chronic obstructive pulmonary disease outpatients not receiving supplemental oxygen therapy	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3530	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011404	Development of the self-management education program for COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3531	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011433	Evaluation of a symptom-based COPD population screener (COPD-PS) questionnaire for screening of COPD in primary care	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3532	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011434	Evaluation of a symptom-based COPD population screener (COPD-PS) questionnaire for COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3533	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011449	Clinical efficacy in the budesonide / formoterol for the COPD patients under using tiotropium.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3534	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011462	The clinical study of the budesonide/formoterol combination drug additional dosage in the perioperative period in a lung cancer patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3535	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011564	The additional effect of the respiratory rehabilitation to the COPD patient who did additional medical treatment of budesonide / formoterol at tiotropium	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3536	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011773	The clinical efficacy of perioperative inhalation of budesonide/formoterol fumarate dehydrate for lung cancer patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3537	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011848	Study on bronchus expansion effect on COPD patient of glycopyrronium bromide	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3538	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011958	Combination therapy with tiotropium and indacaterol in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3539	WHO ICTRP	NTR1020	The effect of nutritional supplementation as adjunct to exercise training on resting and exercise-induced oxidative stress, muscle function and exercise capacity in severe COPD patients. - ROXCEN	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1020	E2
3540	WHO ICTRP	NTR103	Evaluation of the effectiveness of an intensive SmokeStopTherapy in an outpatient clinic setting for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=103	E2
3541	WHO ICTRP	NTR1045	The effect of specific exercise training on endurance in depleted and non-depleted patients with COPD compared to regular exercise training. - Popeye	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1045	E2
3542	WHO ICTRP	NTR1100	The effect of chronic nocturnal non-invasive ventilatory support at home after ventilatory support during acute respiratory failure in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - RESCUE	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1100	E2
3543	WHO ICTRP	NTR1101	Study of the effect of immediate reactivation on length of stay in the hospital in patients with an exacerbation of COPD: Pulmofit-MST. - PULMOFIT-MST	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1101	E2
3544	WHO ICTRP	NTR1129	A prospective, randomised controlled multi-centre trial comparing in-hospital treatment and early assisted discharge for exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - GO AHEAD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1129	E2
3545	WHO ICTRP	NTR1282	The electronic nose as a diagnostic tool in the discrimination of COPD and controls - The electronic nose in the discrimination of COPD and controls	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1282	E5
3546	WHO ICTRP	NTR1283	A diagnostic studie: Relationship between airway inflammation and hyperresponsiveness to mannitol in chronic obstructive pulmonary disease - Mannitolstudie	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1283	E5
3547	WHO ICTRP	NTR1285	An electronic nose as diagnostic tool in the screening for COPD in an at risk population of (ex-)smokers. - Nelson eNose study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1285	E5
3548	WHO ICTRP	NTR1305	Optimizing COPD care in primary care: 'going for Silver or for Gold' - Silver or Gold	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1305	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3549	WHO ICTRP	NTR1323	Acetazolamide and the hypoxic ventilatory response. Are the carotid bodies inhibited? - Dia Study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1323	E5
3550	WHO ICTRP	NTR1402	Regulation of muscle oxidative phenotype by hypoxia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1402	E5
3551	WHO ICTRP	NTR1471	Physical Exercise Training Programme COPD in primary care - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1471	E2
3552	WHO ICTRP	NTR1497	Physical and psychological predictors of daily physical activity in COPD. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1497	E5
3553	WHO ICTRP	NTR1536	The effects of a reactivation programme for patients with both COPD and heart failure on exercise capacity and quality of life, a pilot study. - Pilot study COPE III	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1536	E5
3554	WHO ICTRP	NTR1542	Effects of 2 walking aids on functional mobility in patients with COPD - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1542	E5
3555	WHO ICTRP	NTR1552	Self-perceived symptoms and care needs of patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure or chronic renal failure and its consequences for their closest relatives. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1552	E5
3556	WHO ICTRP	NTR1834	The metabolic response during low-frequent and high-frequent neuromuscular electrical stimulation of the quadriceps muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - The metabolic response during NMES in patients with COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1834	E5
3557	WHO ICTRP	NTR1839	Effects of a community-based physical exercise programme in patients with a combination of COPD and chronic heart failure: the CHEST-study. - CHEST	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1839	E2
3558	WHO ICTRP	NTR1844	Secondary prevention of problems in health status in patients with COPD by early detection, motivational intervention to engage in treatment by the patient and by individualized treatment -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1844	E2
3559	WHO ICTRP	NTR1972	Reducing exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease with physiotherapy. - DO-IT COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1972	E2
3560	WHO ICTRP	NTR1991	The effect of non-invasive ventilation on the systemic inflammatory response to exercise in COPD patients. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1991	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3561	WHO ICTRP	NTR1993	Disease management of COPD and information technology to improve patient self management. - DIS	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1993	E5
3562	WHO ICTRP	NTR2227	A randomised controlled trial with 2-year follow-up in COPD patients comparing a smoking reduction programme with a self-help intervention, on reduction followed by sustained cessation. - REDUQ study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2227	E2
3563	WHO ICTRP	NTR2259	Autoimmunity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2259	E5
3564	WHO ICTRP	NTR2268	RECODE, cluster Randomized clinical trial on Effectiveness of integrated COPD management in primary care. - RECODE-study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2268	E2
3565	WHO ICTRP	NTR2321	The diagnostic accuracy of exhaled breath fingerprinting by eNose for asthma and COPD in patients with an intention to diagnose. - IDeNose	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2321	E5
3566	WHO ICTRP	NTR2322	Effects of resistance training or neuromuscular electrical stimulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - Effects of resistance training or NMES in COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2322	E5
3567	WHO ICTRP	NTR2336	Triage of Reduced Exercise Tolerance in Frail Elderly. - TREE	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2336	E1
3568	WHO ICTRP	NTR2440	Effectiveness of feedback, by the use of remote monitoring, on daily activity patterns in patients with COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2440	E2
3569	WHO ICTRP	NTR2499	Is antibiotic treatment associated with reduced risk of a subsequent exacerbation and mortality in chronic obstructive lung disease? A randomized clinical trial. - TEXACOLD trial	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2499	E2
3570	WHO ICTRP	NTR2626	Disease management of depression and anxiety (DiMaCoDeA) in primary care patients with diabetes mellitus, asthma and/or COPD. - DiMaCoDeA	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2626	E2
3571	WHO ICTRP	NTR2643	Health status guided COPD Care (MARCH). - MARCH	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2643	E2
3572	WHO ICTRP	NTR270	The effect of computer reminders on prescribing behaviour of GPs. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=270	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3573	WHO ICTRP	NTR2827	Effects of vitamin D supplementation on pulmonary function, airway infections and physical performance in patients with COPD: A randomized controlled trial. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2827	E2
3574	WHO ICTRP	NTR2876	Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves using best responder criteria in patients with severe COPD - The STELVIO trial. - STELVIO trial	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2876	E5
3575	WHO ICTRP	NTR2910	Nebulising Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD. - NACAP	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2910	E5
3576	WHO ICTRP	NTR2925	Does baseline oxygen saturation predict exercise desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease? -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2925	E5
3577	WHO ICTRP	NTR2946	A 12-week, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of Foster® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus Symbicort® 200/6 (budesonide 200 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 inhalations b.i.d., on parameters of small airway function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - CCD-1007-PR-0045	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2946	E5
3578	WHO ICTRP	NTR2989	Study evaluating ease of use, preference and satisfaction of two different Fluticasone/salmeterol inhalers in asthma or COPD patients. - Diskus versus Elpenhaler	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2989	E5
3579	WHO ICTRP	NTR2990	Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - IMTCO	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2990	E2
3580	WHO ICTRP	NTR2995	Randomised controlled trial to evaluate the effects of tele-monitoring weight in oncology and COPD patients. - View on Weight	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2995	E2
3581	WHO ICTRP	NTR3027	Evaluation of an exercise treatment strategy in patients with knee osteoarthritis and comorbidity (COOA): Randomized Clinical Trial. - COOA	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3027	E2
3582	WHO ICTRP	NTR3072	CoCo in COPD treatment: Evaluation of use, satisfaction and clinical effects. - CoCo COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3072	E2
3583	WHO ICTRP	NTR3090	Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD. - STONAC	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3090	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3584	WHO ICTRP	NTR3221	ECLIPSE extension: An additional 3 year extra follow up to the original 3 year longitudinal prospective study to identify novel endpoints and compare these with forced expiratory volume in 1 second (FEV1) for their ability to measure and predict Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity and its progression over time (ECLIPSE). - Eclipse extension	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3221	E5
3585	WHO ICTRP	NTR3236	Glucose II study. - Glucose II	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3236	E5
3586	WHO ICTRP	NTR324	Evaluation of the effect of the diagnostic and therapeutic advices given by an Astma/COPD-service on the referring general practitioners and their patients. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=324	E1
3587	WHO ICTRP	NTR3245	IS-ACTIVE activity coach. - IS-ACTIVE	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3245	E5
3588	WHO ICTRP	NTR325	Study of the effects of selftreatment and an exercise program within a self-management program in outpatients with COPD: The COPE II-study. - COPE II	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=325	E2
3589	WHO ICTRP	NTR3352	Cognitive functioning in COPD patients and its influence on health status, daily functioning and treatment. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3352	E5
3590	WHO ICTRP	NTR3365	Teletreatment for chronic diseased patients; using a webbased exercise program and remote feedback and treatment of a therapist. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3365	E5
3591	WHO ICTRP	NTR3384	QUestionnaires on hEalth SStatus in COPD, a study to compare patient preference and usability for CCQ or CAT in Dutch primary care setting. - QUEST	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3384	E5
3592	WHO ICTRP	NTR3391	Implementation of the COPD risktest in general practice. - none	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3391	E5
3593	WHO ICTRP	NTR3416	Correlates of the COPD Assessment Test (CAT) after stratification for GOLD stages and its response to pulmonary rehabilitation in patients with moderate to very severe COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3416	E5
3594	WHO ICTRP	NTR3421	The effect of a computer-tailored feedback program on smoking behavior and physical activity of people at risk for or with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3421	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3595	WHO ICTRP	NTR3486	Evaluation of the effect of the AlphaCore™ on breathlessness and time to discharge in hospitalised subjects with COPD. - AlphaCore study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3486	E5
3596	WHO ICTRP	NTR351	The effects of the use of antibiotics during acute exacerbations in COPD on the severity and duration of exacerbations: the ABC-trial. - ABC-trial	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=351	E2
3597	WHO ICTRP	NTR3546	Prevalence, incidence and adherence of ?difficult-to-treat? adult asthma in the Netherlands. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3546	E5
3598	WHO ICTRP	NTR3587	The effect of pulmonary rehabilitation on respiratory impairments, dyspnea and systemic inflammation during daily activities (ADL) in patients with COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3587	E5
3599	WHO ICTRP	NTR3590	A phase 0 study to investigate the effects of inhaled and intranasal lipopolysaccharide (LPS) on pro-inflammatory markers sampled by hypertonic saline-induced sputum (SI) and nasal lavage (NAL) in healthy subjects. Part 1 with 0,9% NaCl. - 125633-CS0186	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3590	E5
3600	WHO ICTRP	NTR3788	The development and evaluation of a new burden of disease instrument for COPD. The COPD Impact Scale. - CIS	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3788	E2
3601	WHO ICTRP	NTR3936	Dynamic hyperinflation (DH) during metronome-paced tachypnea (MPT) and the correlation with the activity status in COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3936	E5
3602	WHO ICTRP	NTR3940	A randomized controlled trial on the influence of structured advance care planning (ACP) on quality of end-of-life care communication and quality of end-of-life care in patients with COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3940	E2
3603	WHO ICTRP	NTR3941	The Home Sweet Home study: An observational, longitudinal study on the home environment of people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3941	E5
3604	WHO ICTRP	NTR3945	COPD-GRIP study: COPD Guidance, Research on an Illness Perception Intervention. - COPD-GRIP	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3945	E2
3605	WHO ICTRP	NTR3983	Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Acute Exacerbations of COPD. - STONAC 2	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3983	E5
3606	WHO ICTRP	NTR4009	Pulmonary Rehabilitation of COPD: a trial of sustained internet based self-management support - PRACTISS	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4009	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3607	WHO ICTRP	NTR4037	Identification of Patients with COPD with a Poor Prognosis and Implementation of Proactive Palliative Care - PROLONG	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4037	E5
3608	WHO ICTRP	NTR4041	Microspirometry as a 'point of care' test in diagnosing COPD by the general practitioner; a cluster-randomised trial. - EMPERIC	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4041	E1
3609	WHO ICTRP	NTR4087	Patterns and processes of cognitive and behavioural changes in patients with COPD receiving smoking reduction treatment - The REDUQ II study - REDUQ II study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4087	E2
3610	WHO ICTRP	NTR4098	eVita COPD; Patient Centered Care through eHealth Solutions - eVita COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4098	E2
3611	WHO ICTRP	NTR568	Implementation of an evidence based smoking cessation strategy (SMOCC) for patients with COPD in primary care. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=568	E2
3612	WHO ICTRP	NTR627	The efficacy and cost-effectiveness of confrontational counselling for smoking cessation in smokers with previously undiagnosed COPD: a randomised controlled trial. - COSMO	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=627	E1
3613	WHO ICTRP	NTR70	A clinical-economic trial evaluating a minimal psychological intervention, administered by trained nurses, aimed at reducing levels of depression and increasing quality of life in chronically ill elderly people. - DELTA (Depression in Elderly with Long-Term Afflictions)	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=70	E1
3614	WHO ICTRP	NTR72	Treatment of exacerbations of COPD: a co-operation between primary health care and hospital care. A prospective, randomized trial. Will adequate treatment in primary care, supported by a structured co-operation with the hospital, lead to improvement in patients' health (faster recovery) and the health care process (use of antibiotics and health care services)? - PICASSO (Partners in Care Solutions) for COPD.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=72	E2
3615	WHO ICTRP	NTR756	Mannitol inhalations as faster procedure for testing of airways hyperresponsiveness. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=756	E5
3616	WHO ICTRP	RBR-48tgdd	Physical, functional and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a program of strength training with elastic tubing	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-48tgdd/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3617	WHO ICTRP	RBR-5bw2wt	Pharmaceutical care Programme for inpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Teaching Hospital in Southern Brazil - PHARBE: PHARmaceutical Care Programme for Inpatients with COPD in a Tertiary Teaching Hospital in Southern Brazil	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5bw2wt/	E2
3618	WHO ICTRP	RBR-7bqxm2	Assessment of costs and benefits of a physical activity program for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: implementation and Primary Care Units in the SUS	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7bqxm2/	E2
3619	WHO ICTRP	RBR-9vc722	Evaluation of interference of finger nail polish on peripheral oxygen saturation in patients with pulmonary disease at rest and during exercise.	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9vc722/	E5
3620	WHO ICTRP	EUCTR2012-002199-15-GB	A Phase III double-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy on Exacerbation Rate in patients with stable COPD using Doxycycline - Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Exacerbation Rate in Stable COPD Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002199-15	E2
3621	WHO ICTRP	EUCTR2007-000642-13-BE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 period incomplete block cross-over, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study to assess the efficacy and safety of 4 doses of NVA237 in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), compared to seven days treatment with tiotropium (18µg once daily, open label) as an active control.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000642-13	E5
3622	WHO ICTRP	ACTRN12613001241729	The impact of an interdisciplinary, student clinic on the functioning, disability, health and economic outcomes of people with chronic disease in regional Australia compared to an oral health student clinic for people with chronic disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001241729.aspx	E2
3623	WHO ICTRP	EUCTR2013-002696-18-HU	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Long-Term Safety Trial of Treatment with Nebulized SUN-101 in Patients with COPD: GOLDEN-5 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002696-18	E2
3624	WHO ICTRP	EUCTR2013-002938-20-GB	An open label trial of azithromycin in chronic productive cough - An open label trial of azithromycin in chronic productive cough	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002938-20	E5
3625	WHO ICTRP	ACTRN1261300128774	In people with COPD does the RAD in the active position (placement) reduce breathlessness compared to a sham placement.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN1261300128774.aspx	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3626	WHO ICTRP	ACTRN12613001283763	The relationship between cough reflex testing (CRT) and silent aspiration in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001283763.aspx	E2
3627	WHO ICTRP	EUCTR2013-002696-18-CZ	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Long-Term Safety Trial of Treatment with Nebulized SUN-101 in Patients with COPD: GOLDEN-5 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002696-18	A3
3628	WHO ICTRP	EUCTR2012-004801-28-DE	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	E2
3629	WHO ICTRP	EUCTR2013-000063-91-HU	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91	E2
3630	WHO ICTRP	ACTRN12614000029695	A randomised controlled feasibility study of Panax ginseng therapy versus placebo on the rate of exacerbation in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000029695.aspx	E5
3631	WHO ICTRP	EUCTR2011-004351-39-IT	Phase II, randomized, double arm, multi-center study evaluating the efficacy and safety of azithromycin for the long term prophylactic treatment of COPD in primary antibody deficiency patients with clinical and spirometrically confirmed COPD suffering from repeated acute exacerbations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004351-39	E2
3632	WHO ICTRP	NTR4215	Neuropsychological functioning of COPD patients and the influence on health status, daily functioning and the outcome of pulmonary rehabilitation - COgnitive-PD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4215	E5
3633	WHO ICTRP	EUCTR2013-001870-38-SE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens (60 mg/kg and 120 mg/kg) of Weekly Intravenous Alphas-1-Proteinase Inhibitor (Human) in Subjects with Pulmonary Emphysema due to Alpha-1-Antitrypsin Deficiency - SPARTA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001870-38	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3634	WHO ICTRP	EUCTR2012-005615-92-DE	A two part, double blind, placebo controlled, study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of multiple doses of QBM076 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005615-92	E5
3635	WHO ICTRP	EUCTR2009-009074-27-IT	Effect of an ACE inhibitor on the exercise capacity of COPD patients. A randomized double-blind placebo-controlled study - Effect of an ACE inhibitor on the exercise capacity of COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009074-27	E2
3636	WHO ICTRP	EUCTR2013-002264-24-SE	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium+ olodaterol fixed dose combination (delivered by the Respimat inhaler) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - OTEMTO 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002264-24	E5
3637	WHO ICTRP	NCT00358488	A Multi-enter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Four-way Incomplete Block Crossover Study to Examine Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single and Repeat Administration of Three Inhaled Doses (10, 15, and 20 Mcg) of GSK159797	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358488	A3
3638	WHO ICTRP	EUCTR2013-002652-32-DE	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a free combination (both delivered by the Respimat® inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Tiotropium/Olodaterol Fixed Dose Combination versus Free Combination	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002652-32	E5
3639	WHO ICTRP	NCT01739790	Effects of High-Dose N-Acetylcysteine on Respiratory Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial-3	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01739790	E5
3640	WHO ICTRP	NCT01777334	A Multicenter, Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over 24 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01777334	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3641	WHO ICTRP	NCT01762878	A Single-Centre, Double-Blind, Placebo Controlled Two Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Repeat Doses of GSK2269557 as a Dry Powder in Healthy Subjects Who Smoke Cigarettes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762878	E1
3642	WHO ICTRP	NCT01751113	A Randomised, Double-blind, Double Dummy, 3 Way Cross-over Study Evaluating the Effects of ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Plus Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Compared With the Individual Treatments (Tiotropium Bromide 18mcg Alone and ADOAIR 50/250mcg Alone) in the Treatment of Japanese Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01751113	A3
3643	WHO ICTRP	NCT01915784	Study Evaluating Preference, Satisfaction and Ease of Use of Genuair® (Pressair™) and Breezhaler® (Neohaler™) Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosed Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01915784	A3
3644	WHO ICTRP	NCT01776398	Collection of Airway, Blood and/or Urine Specimens From Subjects for Research Studies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01776398	E5
3645	WHO ICTRP	NCT01812460	Progressive Resistance Training of the Extensor Muscle of the Thigh in COPD-patients Hospitalized With an Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01812460	E2
3646	WHO ICTRP	NCT01969734	Response to Endobronchial Valves in Moderate Obstructive Airways Disease and Exercise Limitation - The REMODEL Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969734	A3
3647	WHO ICTRP	NCT01826682	Physiotherapy Program Intervention in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01826682	E2
3648	WHO ICTRP	NCT01970618	A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Three Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Treatment With Single and Repeat Doses of Inhaled RV1162 in Healthy Subjects and Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01970618	E5
3649	WHO ICTRP	NCT01979081	Detecting and Addressing Preclinical Disability	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01979081	E5
3650	WHO ICTRP	NCT01982149	Incorporation of Genetic Expression of Airway Epithelium With CT Screening for Lung Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01982149	E5
3651	WHO ICTRP	NCT01990651	The Use of Circulating Tumor Cells in Non-Small Cell Lung Cancer: Novel Isolation Methods and Clinical Applications	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01990651	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3652	WHO ICTRP	NCT01869205	The Effect and Mechanism of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valve in Korean Emphysema Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01869205	A3
3653	WHO ICTRP	NCT01868009	RLV116669, A Preference Study of Device Attributes Between Two Placebo Dry Powder Inhalers; ELLIPTA and DISKUS, in Adult Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01868009	A3
3654	WHO ICTRP	NCT01973647	Efficacy and Mechanisms of a Behavioral Therapy for Insomnia Co-existing With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01973647	E2
3655	WHO ICTRP	NCT01998724	Tai Chi After Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD: A Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01998724	E2
3656	WHO ICTRP	NCT02001935	Association Between CytochromeP4501A2(CYP1A2) and CytochromeP4502E1(CYP2E1) Gene Polymorphisms and Metabolism of Theophylline in a Chinese Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02001935	E5
3657	WHO ICTRP	NCT01969344	Subpopulations and Intermediate Markers in COPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969344	E5
3658	WHO ICTRP	NCT01970878	A 28-Week, Multi-Center, Randomized, Double Blind, Parallel-Group, Active-Controlled Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PT003, PT001, and PT005 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, With Spiriva® Handihaler® as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01970878	A3
3659	WHO ICTRP	NCT01976117	E-nose Utility in the Diagnosis of Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01976117	E2
3660	WHO ICTRP	NCT01974154	COPD Metabolome, Smoking Oxidants and Aberrant Ciliated Cell Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01974154	E5
3661	WHO ICTRP	NCT01974180	Smoking-induced EGF-dependent Reprogramming of Airway Basal Cell Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01974180	E5
3662	WHO ICTRP	NCT01976130	Mechanisms of Lung Defense and Their Relationship With Airway Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01976130	E2
3663	WHO ICTRP	NCT02006082	Readmissions to Hospital and Patient Satisfaction Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Telemedicine Video Consultation - a Pilot Project	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006082	E5
3664	WHO ICTRP	NCT02014155	Effects of Inspiratory Muscle Training on Respiratory Electromyographic Activity in Patients With COPD Participants and Non-participants of a Pulmonary Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02014155	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3665	WHO ICTRP	NCT02021747	Biologic Basis Of Increased Susceptibility Of Smokers To Pulmonary Infection With Mycobacterium Tuberculosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02021747	E5
3666	WHO ICTRP	NCT02021955	Integrating Care After Exacerbation of COPD (InCasE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02021955	E5
3667	WHO ICTRP	NCT01979926	Double-blind, A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel, Phase 2 Study to Comparative Evaluate the Efficacy of N02RS1 600mg/Day, 12,00mg/Day in Korean Patients With Acute and Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01979926	A3
3668	WHO ICTRP	NCT01984840	Effectiveness and Cost-effectiveness of Telemedicine for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Danish "TeleCare North" Pragmatic Cluster-randomized Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01984840	E5
3669	WHO ICTRP	NCT01987661	German: Einfluss Von Airtrapping Auf Atmung Und Schlaf Bei Nichtinvasiver Beatmung (NIV) Von COPD Patienten	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987661	E5
3670	WHO ICTRP	NCT01989182	The Spiration Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01989182	E1
3671	WHO ICTRP	NCT01985347	The SAD Study - SLEEP, ANXIETY & DEPRESSION Study A Prospective Cohort Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985347	E5
3672	WHO ICTRP	NCT02000609	Phase II, Partial Blind, Randomized, Placebo Controlled, 5-way Cross-over Study to Evaluate the Pharmacodynamics of BDP(Beclomethasone Dipropionate)/B17MP (Beclomethasone-17-Monopropionate) and FORMOTEROL FUMARATE (FF) Across Two Different Dose Levels of CHF 1535 NEXThaler DPI (Dry Powder Inhaler) and CHF 1535 pMDI (Pressurized Metered-dose Inhaler)in Adult COPD (Chronic Obstructive Pmonary Disease) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02000609	A3
3673	WHO ICTRP	NCT01996124	Acute Effect of Pulmonary Desufflation on Cardiac Performance in COPD Patients in Stable Conditions. Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01996124	A3
3674	WHO ICTRP	NCT02001922	COPD Integrated Care Program Valais - Living Well With COPD, a Pilot Study Assessing Feasibility, Acceptability and Effectiveness in the Canton of Valais, Switzerland	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02001922	E5
3675	WHO ICTRP	NCT02006576	Proof-of-concept Study to Demonstrate Inhibition of Prostaglandin E (PGE) Production and Associated Biological Effects in the Lower Respiratory Tract by Ibuprofen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006576	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3676	WHO ICTRP	NCT02013440	Phase I/II Study to Determine the Safety and Efficacy of Quercetin in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02013440	E5
3677	WHO ICTRP	NCT01745848	Effect of Roflumilast on Systemic Markers of Bone Metabolism and Endothelial Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01745848	A3
3678	WHO ICTRP	NCT02036762	EFFECTS OF RESPIRATORY MUSCLE STRETCH ON THORACOABDOMINAL MECHANIC, FUNCTIONAL CAPACITY, PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02036762	A3
3679	WHO ICTRP	NCT02037828	The Screening and Confirmation of Protein Markers Which Can Predict the Decline of Lung Function of Chinese Adults in EBC (Exhaled Breathing Condensate)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02037828	E5
3680	WHO ICTRP	NCT02002754	Randomised, Open-label, Parallel-group Study of the Response to Bronchodilator Treatment in Subjects With Eosinophilic Bronchitis and the Mechanism of Varied Responses to Bronchodilator Treatment.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02002754	E5
3681	WHO ICTRP	NCT02007772	Effectiveness of TNI (Nasal High-flow) vs. BiPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) in Chronic Global Insufficiency in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02007772	E5
3682	WHO ICTRP	NCT02018432	Adherence to Therapy in COPD Patients Under Dose Escalation of Roflumilast	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02018432	A3
3683	WHO ICTRP	NCT02023554	A Pharmacokinetic Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Azithromycin on the Steady-State Plasma Levels of Theophylline in a Chinese Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02023554	E5
3684	WHO ICTRP	EUCTR2013-004041-17-GB	A double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy of XEN-D0501, a TRPV1 antagonist, in reducing the frequency of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004041-17	E5
3685	WHO ICTRP	NCT01762774	A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of GSK2256294 in Healthy Volunteers, and Single and Repeat Doses of GSK2256294 in Adult Male Moderately Obese Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762774	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3686	WHO ICTRP	NCT02012101	The Efficacy of Non-invasive Mechanical Ventilation as a Rescue Therapy for Relieving Dyspnea in Patients With Stable Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02012101	E5
3687	WHO ICTRP	NCT02022683	A Multi-center, Prospective, Randomized, Controlled Trial of Endobronchial Valve Therapy vs. Standard of Care in Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02022683	E2
3688	WHO ICTRP	NCT02024737	A Pilot Study to Establish the Sensitivity of MR Imaging Markers to Changes in Regional Lung Function and Gas Washout in Patients With Mild-moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02024737	E5
3689	WHO ICTRP	NCT02035293	Frequency of Diagnostic Symptomatic Pulmonary Embolism's in Patients Hospitalized for Clinical Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02035293	A3
3690	WHO ICTRP	NCT01973998	Effects of Roflumilast in Hospitalized COPD on Mortality and Re-hospitalization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01973998	A3
3691	WHO ICTRP	NCT01977469	IMPACT OF AEROBIC AND HIGH AND LOW STRENGTH TRAINING ON DAILY LIFE ACTIVITIES AND BODE INDEX IN COPD PATIENTS	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01977469	E2
3692	WHO ICTRP	NCT02036294	An Integrative Multilevel Study for Improving Patient-Centered Care Delivery Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02036294	E2
3693	WHO ICTRP	NCT01978145	A Randomised Multi-Centre, Double-Blind, Double-Dummy, Two Way Cross-Over, Twelve Weeks Non-inferiority Study to Evaluate The Efficacy, Safety, and Tolerability of Combination Dry Powder of Fluticasone Propionate and Salmeterol 250/50 Mcg Twice Daily Delivered Through a Capsule-Based Inhaler and a Multi-Dose Inhaler for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01978145	A3
3694	WHO ICTRP	NCT01985334	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	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985334	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3695	WHO ICTRP	EUCTR2011-002018-35-IT	SPHERIC-1OE (Sildenafil and Pulmonary HypERTension In COPD – Open Extension) - A multicenter, longitudinal, 12 months open-label study, for the observation of the use of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary hypertension associated to chronic obstructive lung disease enrolled in SPHERIC-1 study - SPHERIC-1 OPEN EXTENSION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002018-35	E5
3696	WHO ICTRP	NCT01985529	A Controlled Study of Community-based Exercise Training in Patients With Moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985529	E2
3697	WHO ICTRP	NCT01985750	Understanding the Importance of Plasticity in the Brain Mechanisms of Dyspnoea Perception	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985750	E2
3698	WHO ICTRP	NCT02040597	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.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040597	E5
3699	WHO ICTRP	ACTRN12613001223729	Implementing care coordination plus early rehabilitation in high-risk chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in transition from hospital to primary care: investigating outcomes of pilot intervention on feasibility, fidelity, patient and carer satisfaction; documentation of and progress toward patient goals; collaboration with general practice; physical activity levels and readmission.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001223729.aspx	E5
3700	WHO ICTRP	NCT01986413	German: Einfluss Von Gesichertem Atemminutenvolumen Auf Schlafqualität Und Häufigkeit Respiratorischer Ereignisse Bei Patienten Mit Nicht Invasiver Beatmung (NIV)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01986413	E5
3701	WHO ICTRP	NCT02002715	Randomised, Open-label, Parallel-group Study of Therapeutic Effect of Different Treatment Course With Inhaled Corticosteroids in Eosinophilic Bronchitis Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02002715	E5
3702	WHO ICTRP	NCT02008162	Response to Bronchodilation With Tiotropium Plus Salbutamol Correlates With Radiologic Morphology of the Lung in COPD of the Emphysematous Phenotype	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02008162	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3703	WHO ICTRP	NCT02014480	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium 62.5 Mcg, Vilanterol 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02014480	A3
3704	WHO ICTRP	NCT02050256	Improving End-of-life Care by Continuing Medical Education and Electronic Decision Making Support for General Practitioners in Denmark - an Intervention Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050256	E1
3705	WHO ICTRP	NCT01994915	Effects on Functionality of Occupational Therapy Added to Physiotherapy in Severe COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01994915	E2
3706	WHO ICTRP	NCT02048306	Rehabilitation for Elderly Patients With COPD and Their Families: Promoting a Comprehensive, Integrated Intervention Based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02048306	E2
3707	WHO ICTRP	NCT02050711	Effects of Pulmonary Rehabilitation on Computerized Respiratory Sounds in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050711	E2
3708	WHO ICTRP	NCT02051166	A Non Interventional, Retrospective Study on AECOPD Treatment Status in China	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02051166	E5
3709	WHO ICTRP	NCT02015767	Patient Registry of Roflumilast In Real Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02015767	E5
3710	WHO ICTRP	NCT02030145	Thoracic Lymphatic Pump Techniques for Reducing Lung Volumes in Persons With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02030145	E5
3711	WHO ICTRP	NCT02034045	The Expanding Paramedicine in the Community (Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02034045	E2
3712	WHO ICTRP	NCT02035566	Effectiveness of Telehome Monitoring on Quality of Life and Health Resources Utilization Among People With Chronic Disease Residing in Rural Maryland	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02035566	E2
3713	WHO ICTRP	NCT02012673	The Safety and Feasibility of Re-treating Patients With Severe Emphysema With the RePneu LVRC System: a Pilot Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02012673	E5
3714	WHO ICTRP	NCT02039050	Proof of Concept Evaluation of Drug-Device Interaction With Acclidinium Bromide Via Genuair® and Tiotropium Bromide Via HandiHaler® in COPD Using Impulse Oscillometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02039050	A3
3715	WHO ICTRP	NCT02040363	Impact of Different Training Modalities on Skeletal Muscle Angiogenic Response in COPD Patients - COPD μ vasc Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040363	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3716	WHO ICTRP	NCT02049294	Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial of the Prednisone Sparing Effect of Xolair (Omalizumab) in Patients With Prednisone-dependent Asthma With Eosinophilic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02049294	E1
3717	WHO ICTRP	EUCTR2012-004162-17-DE	A randomised, double-blind, double dummy, parallel group study comparing Fluticasone propionate / formoterol fumarate (flutiform®) 250/10 µg (2 puffs BID) and flutiform® 125/5 µg (2 puffs BID) versus Formoterol fumarate dihydrate (Atimos®) 12 µg (1 puff BID) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004162-17	E2
3718	WHO ICTRP	NCT01957150	Multi-centre, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Once Daily Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01957150	A3
3719	WHO ICTRP	NCT02065921	Swiss Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Management Cohort COPD-Management: Eine Klinisch-epidemiologische Verlaufsbeobachtung in Hausarztpraxen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02065921	E5
3720	WHO ICTRP	NCT02040792	A Phase IIB, 28-Day, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Parallel Group Study of Nebulized TD-4208 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040792	A3
3721	WHO ICTRP	NCT02045550	Tolerance and Effect of a Prophylactical Treatment With a Cough Medicine Con-taining Ivy Leaves Dry Extract in Children With Recurrent Wheezy Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02045550	E1
3722	WHO ICTRP	NCT02038829	A Dose-Range Finding Study of SUN-101 in Subjects With Moderate to Severe COPD: GOLDEN 6 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease Via Electronic Nebulizer)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02038829	A3
3723	WHO ICTRP	EUCTR2013-003062-13-GB	A Phase II, randomised, observer-blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' investigational vaccine GSK2838504A, when administered intramuscularly according to a 0, 2 month schedule to COPD patients aged 40 to 80 years - NTHI-004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003062-13	E2
3724	WHO ICTRP	NCT01763463	WEUSKOP6416: Evaluating Serious Pneumonia in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to Inform Risk Minimization: A Retrospective Observational Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01763463	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3725	WHO ICTRP	NCT02070133	Pilot Study on the Efficacy of Statins for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02070133	A3
3726	WHO ICTRP	EUCTR2011-000620-14-IT	Effects of short term Erdosteine treatment on chronic cough on bronchitis phenotypes of COPD - Erdostein and cough	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000620-14	E5
3727	WHO ICTRP	NCT02050022	Clinical Implementation and Outcomes Evaluation of Blood-Based Biomarkers for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050022	E5
3728	WHO ICTRP	NCT02055352	24-week Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Combination Budesonide / Indacaterol vs Fluticasone / Salmeterol in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02055352	A3
3729	WHO ICTRP	NCT01974219	HIV-related Accelerated Aging of the Airway Epithelium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01974219	E5
3730	WHO ICTRP	NCT02042976	A Randomised Controlled Trial of Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02042976	E2
3731	WHO ICTRP	NCT02056158	HIV+ Alveolar Macrophage Oxidant-mediated Apoptosis of Pulmonary Endothelium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02056158	E5
3732	WHO ICTRP	NCT02060292	Novel Vascular Manifestations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02060292	E5
3733	WHO ICTRP	NCT01933308	Optimization of Pulmonary Rehabilitation Programmes: the OPTION Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01933308	E2
3734	WHO ICTRP	EUCTR2013-001477-25-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter cross-over study to assess the effects of a 3 week therapy each with QVA149 versus placebo on pulmonary function and average physical activity levels in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - MOVE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001477-25	E5
3735	WHO ICTRP	NCT02059434	A 2-Part, Randomised, Placebo-Controlled, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Study Of LAS190792 Delivered By Inhalation In Asthmatic And Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02059434	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3736	WHO ICTRP	NCT01996319	MOVE - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Cross-over Study to Assess the Effects of a 3 Week Therapy Each With QVA149 Versus Placebo on Pulmonary Function and Average Physical Activity Levels in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01996319	A3
3737	WHO ICTRP	EUCTR2012-001749-42-IT	Effects of treatment and withdrawal with inhaled beclomethasone/formoterol on lung inflammation in COPD. - Study 3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001749-42	E5
3738	WHO ICTRP	EUCTR2013-000262-11-IT	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000262-11	E5
3739	WHO ICTRP	EUCTR2013-002966-38-GB	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	E5
3740	WHO ICTRP	EUCTR2013-002483-84-GB	Multicenter, randomized, blinded, two-period cross-over study to assess the effect of glycopyrronium (44 µg QD) versus tiotropium (18 µg QD) on morning symptoms and pulmonary function in patients with moderate to severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002483-84	E5
3741	WHO ICTRP	NCT02006537	A Study to Evaluate the Effect of Age, Food and Gender on Tolerability and Pharmacokinetics of GSK2256294 Following a Single Oral Administration in Healthy Fed and Fasted Elderly Subjects. This Study Will Also Evaluate the Biliary Metabolites in Healthy Young Males Following a Single Dose of GSK2256294	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006537	E5
3742	WHO ICTRP	NCT01981200	Feasibility of Progressive Knee Extension Strength Training Using Ankle Weight Cuffs in Patients Hospitalized With COPD in Acute Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01981200	E2
3743	WHO ICTRP	NCT02035228	Abdominal Functional Electrical Stimulation to Reduce Hyperinflation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Feasibility Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02035228	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3744	WHO ICTRP	NCT02059057	Crossover From IDE Trial CLN0009, Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study, IDE G110066	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02059057	A3
3745	WHO ICTRP	NCT02067780	Evaluation of Two Strategies of Antibiotic Treatment With Levofloxacin in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Short Treatment-versus Treatment Guided by Markers of Inflammation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02067780	A3
3746	WHO ICTRP	NCT02067377	A Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Pilot Study of Serum Bovine Immunoglobulin (SBI) for Cachexia in Patients With Advanced COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02067377	E2
3747	WHO ICTRP	NCT02068456	Post Marketing Surveillance of Roflumilast in Korea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02068456	A3
3748	WHO ICTRP	NCT02069054	Relationship Between Airway Inflammation and Remodeling in Asthma and COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02069054	E5
3749	WHO ICTRP	NCT02077465	A Phase 1 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-5745 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02077465	E5
3750	WHO ICTRP	NCT02079753	Oxygenation Using a Single Portable Pulse-dose-conserving Device Compared to Combined Use of Stationary and Portable Oxygen Delivery Devices.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02079753	A3
3751	WHO ICTRP	ACTRN12614000219684	Far North Queensland Hospital Avoidance Trial - chronic disease case management compared with usual care in reducing avoidable hospital and Emergency Department admissions.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000219684.aspx	E2
3752	WHO ICTRP	NCT02080936	Does Muscle Wasting Always Mean Muscle Weakness? A Prevalence Study in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02080936	E5
3753	WHO ICTRP	NCT02083120	Efficacy and Physiology of Nasal High Flow Therapy (AIRVO2™, Fisher&Paykel) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Hypercapnic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02083120	E5
3754	WHO ICTRP	EUCTR2013-003619-24-ES	Benefits of liquid oxygen in COPD patients without evidence of domiciliary oxygen therapy, presenting desaturation on exertion.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003619-24	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3755	WHO ICTRP	EUCTR2012-003607-36-CZ	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 6785 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003607-36	E2
3756	WHO ICTRP	ACTRN12614000296639	In patients with chronic obstructive pulmonary disease, does an electronic personalised COPD Snapshot improve GP uptake of clinical care recommendations?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000296639.aspx	E2
3757	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-13004025	Effects of Particulate Air Pollution on Ubiquitin-Proteasome System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Oxidative Stress, inflammation and protein oxidation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6307	E1
3758	WHO ICTRP	ChiCTR-PRCH-13003814	Severity evaluation and prognostic risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6036	E1
3759	WHO ICTRP	NCT02055885	Does Correction of Exercise-induced Desaturation by O2 Improve Systematically Exercise Tolerance in COPD Patients ?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02055885	E5
3760	WHO ICTRP	NCT02058719	Immunosuppressive Effects of Smoking and HIV-1 on the Development of Lung Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02058719	E5
3761	WHO ICTRP	EUCTR2013-003127-11-CZ	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11	E5
3762	WHO ICTRP	ACTRN12614000281695	Can Acupuncture Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (Acu-TENS) reduce the rate of hospital admission for people with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000281695.aspx	E5
3763	WHO ICTRP	NCT02076269	Characterisation Of Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients For Inhalation Profile, Pharyngometry, Spirometric Indices and Lung Morphometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02076269	E5
3764	WHO ICTRP	NCT01942499	A Randomized Controlled Trial of a Post-rehabilitation Community-based Exercise Program for Individuals With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01942499	E2
3765	WHO ICTRP	NCT02082925	Self-perception of Dyspnea Threshold During the 6-minute Walk Test (DT6): A New Tool for Individualized Exercise Training With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082925	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3766	WHO ICTRP	ChiCTR-ECS-13004110	The primary value of a new lung function test criterion on COPD diagnosis: a multicentric and cross section resear	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5785	E1
3767	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-13003815	Early detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive approach based on continous symptom monitoring and biomarkers	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6034	E1
3768	WHO ICTRP	NCT02076061	Biomarkers of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Cardiovascular Diseases in Smokers/Ex-Smokers Attending Primary Care - Longitudinal Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02076061	E5
3769	WHO ICTRP	NCT02078739	Tele-Yoga for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure Patients: A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078739	E5
3770	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-14004427	Comparison of two systems of chest physioterapy -temporary positive airway pressure (TPEP) and lung flute in patients with severe COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=7950	E1
3771	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-13003990	Application of COPD screening techoniques in Chinese primary care-a diagnostic test study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6200	E1
3772	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003989	Development and Assessment of a dual referral and primary-secondary-tertiary care integrated management model for COPD-an active-controlled, paralled-cohort study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6210	E1
3773	WHO ICTRP	ChiCTR-ECC-13003974	The Association between Single Nucleotide Polymorphisms of n AchRs Gene Exons And Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Southen China Population	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6225	E1
3774	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003936	A clinical research on prevention of acute enhancement of chronic obstructive pulmonary disease by traditional Chinese medicine	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4387	E1
3775	WHO ICTRP	NCT01485159	Airflow Limitation in Cardiac Diseases in Europe	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01485159	E5
3776	WHO ICTRP	CTRI/2013/12/004210	Predictive factors for mortality during hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - nil	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7300	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3777	WHO ICTRP	CTRI/2014/01/004370	An Open-label, Prospective, Three Arm, Parallel Group, Randomized, Multicentric Phase-III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety between monotherapy of oral Roflumilast 0.5mg Tablet and combination therapy of Roflumilast 0.5 mg tablet plus Salmeterol 25mcg oral inhaler and combination therapy of Roflumilast 0.5 mg tablet plus Tiotropium 9mcg oral inhaler in adult patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8319	E1
3778	WHO ICTRP	CTRI/2014/03/004462	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of Zerostat V Spacer in healthy volunteers and in subjects with mild asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8601	E1
3779	WHO ICTRP	NCT01899742	A Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Symptoms on Tiotropium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01899742	A3
3780	WHO ICTRP	NCT02061852	Prospective Trial for the Evaluation of Safety, Tolerability and Efficacy of the Medical Device Simeox ® Compared to Traditional Respiratory Physiotherapy Techniques for Airway Secretion Clearance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02061852	E5
3781	WHO ICTRP	DRKS00005720	Noninvasive ventilation versus supplemental oxygen supply during walking in patients with severe COPD	http://www.drks.de/DRKS00005720	E5
3782	WHO ICTRP	CTRI/2014/03/004448	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, Usability, preference and satisfaction on use of Zerostat Spacer in healthy Volunteers and in subjects with mild asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8600	E1
3783	WHO ICTRP	DRKS00005979	The effect of whole body vibration training therapy on patients with acute exacerbated COPD	http://www.drks.de/DRKS00005979	E2
3784	WHO ICTRP	DRKS00000639	Effects of high-intensity noninvasive positive pressure ventilation on minute ventilation in stable hypercapnic COPD	http://www.drks.de/DRKS00000639	E5
3785	WHO ICTRP	DRKS00005639	Respiratory muscle activation in COPD during noninvasive mechanical ventilation - HiLo NPPV	http://www.drks.de/DRKS00005639	E5
3786	WHO ICTRP	DRKS00005637	Respiratory muscle activation by respiratory muscle training in patients with advanced COPD - EMG-Train COPD	http://www.drks.de/DRKS00005637	E2
3787	WHO ICTRP	NCT01992081	A 6-month Multicenter Randomized Trial to Evaluate the Impact of the "PROactive Telecoaching Program" on Physical Activity in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01992081	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3788	WHO ICTRP	KCT0000891	2nd Stage of the ANOLD COPD Cohort Study I	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=2654	E5
3789	WHO ICTRP	NCT01987544	German: Effekte Eines Telemonitorisch überwachten Ergometertrainings Bei Patienten Mit Einer COPD Nach Exazerbation: Eine Prospektiv Randomisierte Studie	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987544	E5
3790	WHO ICTRP	NCT02074813	Effects of Inspiratory Muscle Training (IMT) on Dyspnea in COPD During Pulmonary Rehabilitation: Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02074813	E2
3791	WHO ICTRP	NCT02080442	Balance Training for COPD in Pulmonary Rehabilitation (PR): An Effectiveness Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02080442	E5
3792	WHO ICTRP	EUCTR2013-004223-37-DE	A randomized, multicenter, open-label, cross-over study to assess lung function and patient preference after a 4 week treatment each with QVA149 vs. tiotropium in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and moderate to severe airflow limitation who are on a tiotropium therapy - FAVOR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004223-37	E5
3793	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13004436	Open mouthpiece ventilation in patients with kyphoscoliosis and respiratory failure	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6094	E1
3794	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-14004404	A Randomized Controlled Trial of Health Qigong for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehabilitation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=7897	E1
3795	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13004214	The clinical research on the cognitive state of patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5449	E1
3796	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13004113	Detection and analysis of common biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5769	E1
3797	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13004029	Inflammation of COPD stabilization characteristics and mechanism of Chinese medicine intervention collaborative research	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6254	E1
3798	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003998	Etiology and Clinical Analysis of Health-care Associated Pneumonia with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5572	E1
3799	WHO ICTRP	ChiCTR-CCH-13003487	Using the Delphi method to formulate the criteria of COPD development "fast"and"slow"and study the differences of its TCM constitution' the banlance of T-cells and ADAM33 Gene polymorphism	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4418	E1
3800	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012339	Serum periostin levels in infants with acute RS virus bronchitis	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3801	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012345	Effects of phasic electrical stimulation during expiration in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3802	WHO ICTRP	CTRI/2014/01/004296	Effectiveness of periodontal therapy on quality of life, lung function, exacerbation rates and lung inflammation Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD) patients- Non randomized control trial	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7338	E1
3803	WHO ICTRP	CTRI/2014/02/004432	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of Zerostat-VT Spacer in healthy volunteers and in subjects with mild asthma or COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8582	E1
3804	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012795	Effects of Tulobuterol Patch (Long acting beta-2 agonist) on dyspnea during exercise in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3805	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013233	A prospective observational study of the surgery for lung cancer in patients with low pulmonary function	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3806	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012046	Comparison of efficacy in pulmonary function of tiotropium / indacaterol and tiotropium / budesonide / formoterol in patients with COPD: Multicenter study.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3807	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012523	Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography in combined pulmonary fibrosis and emphysema	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3808	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012695	General assessment of COPD status including pulmonary function, activities of daily livings, and dyspnea and its predictive value for acute exacerbation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3809	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013230	Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between COPD severity and cardiac function at MRI.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3810	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013314	Adherence of inhalation drugs in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3811	WHO ICTRP	NCT01879410	DB2114951: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy Umeclidinium/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01879410	A3
3812	WHO ICTRP	NCT01822899	DB2116134: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01822899	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3813	WHO ICTRP	NCT01954628	The FLAGSHIP Study: A 12-week Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AQX-1125 Following Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by Targeting the SHIP1 Pathway	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01954628	A3
3814	WHO ICTRP	NCT01948544	A Study to Evaluate Improvement in the Quality of Life and Outcomes of Patients Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01948544	E5
3815	WHO ICTRP	NCT01962935	A Phase I Study in Healthy Volunteers to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD4721 After Once Daily Administration of Multiple Ascending Doses for 10 Days, and an Open-label Comparison With the Pharmacodynamics of AZD5069 Given Twice Daily for 3 Days	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01962935	E5
3816	WHO ICTRP	NCT01969539	Open Label, Non-randomised, 1-day Trial to Characterize the Performance of an Adapter Device Designed to Permit Use of the RespiMat® Inhaler Device With Patients Requiring Mechanical Ventilation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969539	A3
3817	WHO ICTRP	NCT01983241	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens (60 mg/kg and 120 mg/kg) of Weekly Intravenous Alpha1 Proteinase Inhibitor (Human) in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1 Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01983241	A3
3818	WHO ICTRP	NCT02025205	A Multicentre, Prospective, Randomized, Controlled Investigation of Endobronchial Valve (EBV) Therapy vs. Standard of Care (SoC) in Homogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02025205	E2
3819	WHO ICTRP	NCT02041000	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Autologous Adipose-Derived Stromal Cells Delivered Intravenously in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02041000	E5
3820	WHO ICTRP	NCT02078622	A Prospective Randomized Controlled Trial to Evaluate the Use of Respiratory Therapists (RTs) to Improve Outcomes and Quality of Life in Patients Diagnosed With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078622	E5
3821	WHO ICTRP	NCT02084758	Nitrate Supplementation to Improve Metabolic Efficiency in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02084758	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3822	WHO ICTRP	NCT02084043	In Vitro Comparison of Continuous and Breath-synchronized Vibrating Mesh Nebulizer During Non Invasive Ventilation: Analysis of Inhaled and Lost Doses.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02084043	E5
3823	WHO ICTRP	NCT02086383	Short Term Effects of Pulmonary Rehabilitation on Level of Physical Activity and Self-Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02086383	E5
3824	WHO ICTRP	NCT02097992	Effect of Roflumilast on Airway Blood Flow as an Expression of Airway Inflammation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02097992	E5
3825	WHO ICTRP	NCT02099799	The Effect of Physical Activity Promotion on Short and Long-term Outcomes in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02099799	E2
3826	WHO ICTRP	NCT02047448	Improving Medication Adherence Through a Transitional Care Pharmacy Practice Model	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02047448	A3
3827	WHO ICTRP	NCT02050945	The Effects of Physical Exercise Training on in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050945	E5
3828	WHO ICTRP	NCT02100332	Prevalence of Comorbidities of COPD in the Exacerbator Phenotype - A Cross Sectional Disease/Condition Focused Observational Study on COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100332	E5
3829	WHO ICTRP	NCT02100800	Assessment of Emphysema in COPD Patients Using 1.5T MR Imaging With Ultrashort Echo Time (UTE) Pulse Sequences	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100800	E5
3830	WHO ICTRP	NCT02099279	Prognostic Value Cardiac Dysfunction Assessed by Bedside Echocardiography in Critically Ill COPD Patients Requiring Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02099279	E5
3831	WHO ICTRP	NCT02058459	A Sequential Two Phase Multicenter, Randomized Study to Optimize Dose Selection and Evaluate Safety After Treatment With the Holaira™ Lung Denervation System in Patients With Moderate to Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02058459	A3
3832	WHO ICTRP	NCT02087761	A Multi-Site Clinical Evaluation of the ARIES Flu Assay in Symptomatic Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02087761	E5
3833	WHO ICTRP	NCT02093195	Phase ? Study of Bosentan in the Treatment of Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02093195	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3834	WHO ICTRP	NCT02096731	Combined Bronchodilators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Adverse Cardio-pulmonary Events: A Population-based Observational Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02096731	E5
3835	WHO ICTRP	NCT02102009	Impact of Nutritional Support With an Complete Formula on Nutritional Status and Respiratory Function in Adult Patients Malnourished or at Risk of Malnutrition and Chronic Respiratory Disease..	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02102009	A3
3836	WHO ICTRP	NCT02103374	Evaluation of Benefit of Nebulized Bronchodilators at Home in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Very Severe Steady State	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02103374	A3
3837	WHO ICTRP	ISRCTN06710391	Patient self-management in primary care patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN06710391	E2
3838	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012043	Assessment of bronchodilation induced by beta-adrenergic agent and anti-cholinergic agent in COPD patients, using 3D CT Image analysis	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3839	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012592	COPD Assessment in Practice	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3840	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012876	The Epidemiology survey about the asthma to be complicated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3841	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013318	Efficacy of formoterol inhalation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: investigation of the effects on the central and peripheral airways starting from immediately after inhalation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
3842	WHO ICTRP	ISRCTN34252610	Telemonitoring of patients with advanced COPD and heart failure within specialised home care - based on digital pen technology and a Health Diary form	http://isrctn.org/ISRCTN34252610	E5
3843	WHO ICTRP	NCT01966107	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Phase IV Study to Evaluate the Effect of Aclidinium Bromide on Long-term Cardiovascular Safety and COPD Exacerbations in Patients With Moderate to Very Severe COPD (ASCENT COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01966107	A3
3844	WHO ICTRP	NCT02007590	Does High-frequency Airflow Oscillation, Delivered Using Aerosure, Increase Exercise Capacity in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02007590	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3845	WHO ICTRP	ISRCTN78843393	Physical and psycho-social profiling of patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease ? data to inform an intervention	http://isrctn.org/ISRCTN78843393	E5
3846	WHO ICTRP	NCT02045394	Multicenter, Prospective, Observational Study on Epidemiology and Diagnosis of Haemoptysis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02045394	E5
3847	WHO ICTRP	NCT02064504	An Open Label, Randomised, Six-way Crossover, Single Dose Study to Determine the Pharmacokinetics of GSK961081 and Fluticasone Furoate When Administered Alone or in Combination	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02064504	E5
3848	WHO ICTRP	NCT02085187	Early Telemedicine Training and Counselling After Hospitalization in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Feasibility Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02085187	E5
3849	WHO ICTRP	NCT02086084	Extra-corporeal CO2 Removal as an Adjunct to Non-Invasive Ventilation in Acute Severe Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02086084	E2
3850	WHO ICTRP	EUCTR2012-000155-14-AT	In vivo assessment of the molecular mechanism of inhaled combination of beclomethasone and formoterol on cell differentiation factors and airway remodelling in COPD - Molecular action of beclomethason/formoterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000155-14	E5
3851	WHO ICTRP	ISRCTN96143888	A feasibility study to inform the development of a multicentre randomised controlled trial of an asthma-tailored pulmonary rehabilitation programme versus usual care for individuals with severe asthma	http://isrctn.org/ISRCTN96143888	E1
3852	WHO ICTRP	NCT02092675	Endothelial Dysfunction and Frequent Exacerbator Phenotype in Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02092675	E5
3853	WHO ICTRP	NCT02098369	Comparative Effectiveness of a Peer-led O2 Infoline for Patients and Caregivers (PELICAN)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02098369	A3
3854	WHO ICTRP	NCT02100709	The Effect of BiLevel Pressure Support NonInvasive Ventilation on Quality of Life and Exercise Capacity in a COPD Exercise Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100709	E2
3855	WHO ICTRP	EUCTR2013-001940-71-GB	A Randomized, Placebo Controlled, Double Blinded, Mechanistic trial to investigate the effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on the innate immune system in patients with COPD - OM-85-BV Mechanistic study in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001940-71	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3856	WHO ICTRP	ACTRN12614000361606	Response of Patients with COPD to Hyperoxia and Normoxia, as Measured by Carbon Dioxide Levels.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000361606.aspx	E5
3857	WHO ICTRP	NTR4421	Gait patterns in patients with COPD during the 6-minute walk test -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4421	E5
3858	WHO ICTRP	ISRCTN34235668	Does home telemonitoring (Tm) follow-up after hospital discharge for chronic obstructive pulmonary disease patients reduce hospital re-admission? A clustered observational trial	http://isrctn.org/ISRCTN34235668	E5
3859	WHO ICTRP	ACTRN12614000138684	Comparison of the health outcomes of patients with severe mental illness and at least one co-morbid chronic physical health problem who attend a physical health clinic at Fremantle Mental Health Services with a similar group of patients who are managed by a general practitioner in the community	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000138684.aspx	E5
3860	WHO ICTRP	EUCTR2013-002671-18-GB	An exploratory, 12 week, randomised, partially double-blinded, placebo-controlled parallel group trial to explore the effects of once daily treatments of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination or tiotropium (both delivered by Respimat® inhaler), supervised exercise training and behavior modification on exercise capacity and physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - PhysactoTM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002671-18	E5
3861	EU-CTR	2004-000025-29	Full title of the trial :A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study, to assess the efficacy and safety of 4 doses of ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000025-29	E5
3862	EU-CTR	2004-000288-89	A 24 week, double blind, randomized study to investigate the effect of 500 µg Roflumilast tablets once daily versus placebo on parameters indicative of hyperinflation in patients with chronic obstr...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000288-89	E2
3863	EU-CTR	2004-001168-28	A 12-month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, multicenter efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5?g bid and 2x80/4.5 ?g bid compared to Formoterol TBH 2x4.5?g b...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001168-28	E2
3864	EU-CTR	2004-001183-41	A 6-month, double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicenter, efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5?g and 2x80/4.5?g bid compared to Formoterol Turbuhaler, Budes...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001183-41	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3865	EU-CTR	2004-001724-20	A randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, crossover study to assess the onset of action of two inhalations of Symbicort 160/4.5?g compared with two inhalations of Seretide25/2...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001724-20	E5
3866	EU-CTR	2004-002089-39	A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler®, 10µg b.i.d., tiotropium HandiHaler® 18µg o.d. and tiotropium HandiHaler®1...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002089-39	E2
3867	EU-CTR	2004-002166-38	A 12-week randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tiotropium 18µg q.d. in patients with COPD and a concomitant diagnosis of ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002166-38	E5
3868	EU-CTR	2004-003833-15	A randomised parallel group study to investigate the effect of Seretide withdrawal in COPD using non-invasive biomarkers and physiological measurements	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003833-15	E2
3869	EU-CTR	2004-004442-40	500µg roflumilast once daily in combination with 50µg salmeterol twice daily versus 50µg salmeterol twice daily alone over 52 weeks in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004442-40	E2
3870	EU-CTR	2004-005238-37	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (25 µg salmeterol), administere...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005238-37	E5
3871	EU-CTR	2005-000841-12	A randomised open label, six way, cross-over scintigraphic evaluation of the effect of inspiratory flow rate on lung and oropharyngeal deposition with the Respimat(R) inhaler vs a Metered Dose Inha...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000841-12	E5
3872	EU-CTR	2005-000918-13	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (12.5 µg, 25 µg and 50 µg salme...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000918-13	E5
3873	EU-CTR	2005-003713-32	A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of UK-500,001 Dry Powder for Inhalation (DPI) in adults with moderate to severe Ch...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003713-32	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3874	EU-CTR	2005-003937-42	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPDA 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003937-42	E2
3875	EU-CTR	2005-003938-18	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD.A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003938-18	E2
3876	EU-CTR	2005-004287-23	Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004287-23	E5
3877	EU-CTR	2005-004834-42	A Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Safety Study of Pulmonary Function in Patients with Reduced Lung Function Treated with BOTOX [®] (Botulinum Toxin Type A) Purified Neur...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004834-42	E2
3878	EU-CTR	2005-005080-28	Effect of roflumilast in COPD patients treated with salmeterol. A 24 week, double blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005080-28	E2
3879	EU-CTR	2005-005101-39	A 52-WEEK RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL, TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 200 µg OF THE ANTICHOLINERGIC LAS 34273 COMPARED TO PLACEBO,...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005101-39	E2
3880	EU-CTR	2005-005148-16	Ensayo clínico randomizado, aleatorizado y doble ciego, para valorar el efecto del tratamiento con 320 mg al día de Acetato de Megestrol durante 8 semanas en los pacientes con Enfermedad Pulmonar O...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005148-16	E5
3881	EU-CTR	2005-005804-17	A Single Dose, Double-Blind, Double-Dummy, 3 Period Cross-Over, Placebo Controlled Clinical Trial To Assess the Rate of Onset of Action of Inhaled LAS 34273 200 µg Compared To Placebo and Tiotropium...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005804-17	E5
3882	EU-CTR	2006-000531-10	A Randomized, Controlled, 14-Treatment Day, Multicenter Study to Determine the Optimal Efficacious and Safe Dose of CHF 4226 in a Metered Dose Inhaler in Treating Patients With Chronic Obstructive P...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000531-10	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3883	EU-CTR	2006-000822-30	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group trial comparing 12 weeks treatment with tiotropium inhalation capsules 18 mcg via the HandiHaler® once daily to Combivent® Inhalation Aeroso...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000822-30	E5
3884	EU-CTR	2006-001009-27	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Long Term (one year) Efficacy and Safety Study of Tiotropium Inhalation Solution 5µg (2 puffs of 2.5µg) Delivered by...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001009-27	E2
3885	EU-CTR	2006-001954-28	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.)...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001954-28	E2
3886	EU-CTR	2006-001955-37	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo, con grupos paralelos y diseño adaptativo, de 26 semanas de tratamiento, para evaluar la eficacia, seguri...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001955-37	E2
3887	EU-CTR	2006-001975-40	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effects of a 4-week treatment of 15 mg b.i.d BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for HandiHaler®) on e...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001975-40	E5
3888	EU-CTR	2006-002308-32	A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and Hig...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002308-32	E2
3889	EU-CTR	2006-002309-30	A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and Hig...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002309-30	E2
3890	EU-CTR	2006-002337-20	Efficacy of peripherally targeted inhaled rhDNase for persistent obstructive asthma in childhood	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002337-20	E1
3891	EU-CTR	2006-002412-10	A randomized, double-blind, double-dummy, two-way cross-over study evaluating systemic bioavailability and airway clearance of Symbicort® Turbuhaler® 320/9g/inhalation versus Seretide®, Diskus®,...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002412-10	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3892	EU-CTR	2006-002489-20	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF "FIXED COMBINATION" • BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINI...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	E2
3893	EU-CTR	2006-002578-23	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UK- 432,097 DRY POWDER FOR INHALATION IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002578-23	E2
3894	EU-CTR	2006-002694-52	A comparison of ipratropium bromide/salbutamol delivered by the Respimat inhaler to COMBIVENT Inhalation Aerosol and ipratropium bromide delivered by the Respimat in a 12-week, double-blind, safety...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002694-52	E5
3895	EU-CTR	2006-002933-18	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur (Langzeit-) Add On-Behandlung der COPD (Schweregrad III/IV) mit 2 x 80 mg inhalativem Tobramycin (Gernebcin)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002933-18	E2
3896	EU-CTR	2006-003103-39	Effect of statins on asthma control and airway inflammation in smokers with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003103-39	E1
3897	EU-CTR	2006-003184-31	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Clinical Trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody in patients with moderate to severe stage Chronic Obstructive...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003184-31	E2
3898	EU-CTR	2006-003431-78	A Multicenter, Observational Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADE®) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003431-78	E5
3899	EU-CTR	2006-003500-19	A multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 3-way crossover, incomplete block design study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacodynamics and ph...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003500-19	E5
3900	EU-CTR	2006-003561-13	Reversal of steroid insensitivity in COPD by theophylline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003561-13	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3901	EU-CTR	2006-003634-15	An exploratory, double-blind comparison of inspiratory capacity (IC) and FEV1 in COPD patients following single dose administration of indacaterol and placebo and open-label b.i.d. administration o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003634-15	E2
3902	EU-CTR	2006-004086-33	Effect of inhalation of a free combination of tiotropium once daily 18 mcg and salmeterol twice daily 50 mcg versus a fixed combination of fluticasone and salmeterol twice daily (500/50 mcg) on sta...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004086-33	E2
3903	EU-CTR	2006-004508-37	Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 Åµg roflumilast once daily versus placebo.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004508-37	E2
3904	EU-CTR	2006-004610-41	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de dos aÅ±os de duraciÃ³n para evaluar cambios en la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC tratados con Tiotropio (SpirivaÅ® HandiHaler...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004610-41	E2
3905	EU-CTR	2006-004828-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 Åµg, 5 Åµg, 10 Åµg, 20 Åµg) Deliv...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004828-36	E5
3906	EU-CTR	2006-005096-17	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House blinding Conditions of MK-0633 in Patients With COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005096-17	E2
3907	EU-CTR	2006-005534-20	Effect of Erdosteine on inflammatory and oxidative biomarkers in sputum and exhaled breath in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005534-20	E5
3908	EU-CTR	2006-005557-30	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (FosterÅ®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	E5
3909	EU-CTR	2006-005819-10	Influence of tiotropium bromide (Spiriva Å®) plus salbutamol versus salbutamol on the mucin secretion and sputum properties in subjects with a COPD exacerbation -TIBROMUC-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005819-10	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3910	EU-CTR	2006-006083-33	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of twice-daily inhaled dose...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006083-33	E5
3911	EU-CTR	2006-006276-38	A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 MCG of Tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler® once-daily plu...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006276-38	E2
3912	EU-CTR	2006-006378-32	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exa...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006378-32	E2
3913	EU-CTR	2006-006519-60	A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over design study to evaluate efficacy on exercise tolerance of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006519-60	E5
3914	EU-CTR	2006-006796-21	A 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, study to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily on top...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006796-21	E5
3915	EU-CTR	2007-000010-36	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled aclidinium bromide 200 µg given either in...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000010-36	E5
3916	EU-CTR	2007-000116-81	Estudio de los efectos agudos de la administraci3n de una dosis 3nica de sildenafil de 20 o 40 mg sobre el intercambio de gases y la hemodin3mica pulmonar, en reposo y durante el esfuerzo, en paci...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000116-81	A1
3917	EU-CTR	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled dose...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E5
3918	EU-CTR	2007-000207-15	A randomised, open-label, 4-way crossover study to characterize the pharmacokinetics, safety and efficacy of tiotropium and salmeterol after inhalation of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhal...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000207-15	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3919	EU-CTR	2007-000642-13	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 period incomplete block cross-over, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study to assess the efficacy and safety of 4 doses of NVA237 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000642-13	E5
3920	EU-CTR	2007-000643-95	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study, to assess the safety and tolerability of 28 days treatment with NVA237 (100 or 200 µg once a day) in patients with...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000643-95	E5
3921	EU-CTR	2007-000666-20	Influence of insulin therapy in non-diabetic patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000666-20	E5
3922	EU-CTR	2007-001051-19	A double-blind, randomized, cross-over, placebocontrolled,2-part study to compare the effect of exerciseand high-dose salbutamol on maximal heart-rate in patientswith COPD following therapeut...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001051-19	E5
3923	EU-CTR	2007-001337-34	A double-blind, randomised, cross-over, multi-centre study, to evaluate onset of effect in the morning in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with budesonide/f...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001337-34	E5
3924	EU-CTR	2007-001840-33	Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001840-33	E2
3925	EU-CTR	2007-001946-42	Ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control activo, de grupos paralelos para comparar la eficacia y seguridad, a lo largo de 24 semanas, de 3 dosis de ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001946-42	E2
3926	EU-CTR	2007-001968-78	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Efficacy Study of ADC4022 (Theophylline Solution for Inhalation) on Markers of Pulmonary Inflammation in Subjects with Moderate to Sev...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001968-78	E5
3927	EU-CTR	2007-002376-34	A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 μg o.d.) in patients w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002376-34	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3928	EU-CTR	2007-002522-29	A randomised, double-blind, active-controlled study to evaluate the impact of stepwise withdrawal of inhaled corticosteroid treatment in patients with severe to very severe chronic obstructive pulm...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002522-29	E2
3929	EU-CTR	2007-003153-90	Traitement par Ã©rythropoÃ©tine de l'anÃ©mie associÃ©e Ã la bronchopneumopathie chronique obstructive : consÃ©quences fonctionnelles Ã l'effort	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003153-90	A1
3930	EU-CTR	2007-003169-42	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, four-period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 µg bid, MDI), Ciclesonide (400 µg qd...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003169-42	E5
3931	EU-CTR	2007-003189-16	A randomized, multi center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial 4 doses of indacaterol delivered viaTwisthaler®, in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003189-16	E5
3932	EU-CTR	2007-003648-31	A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of form...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003648-31	E5
3933	EU-CTR	2007-003655-36	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study to determine the effect of QVA149 on lung function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003655-36	E5
3934	EU-CTR	2007-003670-25	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003670-25	E5
3935	EU-CTR	2007-003703-13	A phase III randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, multicenter, 4 treatments, 3 period incomplete block crossover study to assess the efficacy and safety of indacaterol 300 µg ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003703-13	E5
3936	EU-CTR	2007-003747-75	EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LA OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF DOMICILIARY OXYGENTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC O...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003747-75	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3937	EU-CTR	2007-003962-16	A 4-week double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel group phase IIa study to assess the tolerability/safety and efficacy of inhaled AZD4818 in patients with moderate to severe Chronic O...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003962-16	E5
3938	EU-CTR	2007-004033-42	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the anti-inflammatory activity, efficacy and safety of GW856553 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004033-42	E5
3939	EU-CTR	2007-004071-19	A phase III, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter, 3-period incomplete block, multidose crossover study to determine the effect on lung function of indacaterol (1...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004071-19	E5
3940	EU-CTR	2007-004143-30	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos cruzados, para evaluar el efecto de indacaterol (300 Åµg o.d.) en pacientes con enfermedad pulmonar ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004143-30	E5
3941	EU-CTR	2007-004435-30	A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18Åµg) co...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004435-30	E5
3942	EU-CTR	2007-004466-41	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 (0.5, 3, 6 AND 10 MG) IN ADULTS WITH M...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004466-41	E2
3943	EU-CTR	2007-004584-22	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effect of Oral Dosing with AZD9668 on Airway Inflammation as Assessed in Induced Spu...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004584-22	E5
3944	EU-CTR	2007-004675-19	THE EFFECTS OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004675-19	E5
3945	EU-CTR	2007-004684-22	An exploratory, double-blind, randomized, placebocontrolled, 2-way cross-over study to assess the effect of repeat-dose inhaled indacaterol maleate (300 mcg) on dynamic and static lung hyperinflati...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004684-22	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3946	EU-CTR	2007-004702-27	Multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Broncho-Vaxom® (Broncho-Munal®) for the protection from acute exacerbations of COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004702-27	E2
3947	EU-CTR	2007-004755-11	Vitamin D as treatment for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004755-11	E2
3948	EU-CTR	2007-004807-37	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004807-37	E2
3949	EU-CTR	2007-004869-18	Evaluation of the relative severity of pulmonary neutrophilic inflammation and therapeutic modification with IV Prolastin by means of 18 FDG PET/CT scanning in subjects with alpha1-antitrypsin defi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004869-18	E1
3950	EU-CTR	2007-005087-26	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005087-26	E5
3951	EU-CTR	2007-005107-17	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhal...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005107-17	E2
3952	EU-CTR	2007-005134-36	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhal...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005134-36	E2
3953	EU-CTR	2007-005135-28	A randomised, double-blind, crossover efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/ 25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE Capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Ti...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005135-28	E5
3954	EU-CTR	2007-005468-28	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 periodos y 14 días de duración, para determinar el perfil de función pulmonar durante 24 horas de i...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005468-28	A1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3955	EU-CTR	2007-006040-21	Estudio de los efectos de sildenafil en combinaci3n con rehabilitaci3n pulmonar sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva cr3nica e hipertensi3n pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006040-21	A1
3956	EU-CTR	2007-006189-14	A phase III, randomized, double-blind, triple-dummy, placebo controlled, multicenter, 5- period, single-dose complete block crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 and ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006189-14	E5
3957	EU-CTR	2007-007775-17	A single centre, exploratory, phase II, cross-over, randomised trial, evaluating the effect of spontaneously breathing Helium/Oxygen (65%/35%), to either spontaneously breathing Nitrogen/Oxygen (65%...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007775-17	E5
3958	EU-CTR	2008-000301-11	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 µg o.d.) in patients with chronic obstruc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000301-11	E5
3959	EU-CTR	2008-000340-13	A 4 week double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group phase IIa study to assess the efficacy and safety of AZD1981 in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000340-13	E5
3960	EU-CTR	2008-000562-23	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5?...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000562-23	E5
3961	EU-CTR	2008-000609-12	Open, randomized, two-way crossover, pilot study to assess the effect of Salbutamol in comparison with Ipratropium bromide on central and peripheral airway dimensions in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000609-12	E5
3962	EU-CTR	2008-000663-42	Extensi3n de 26 semanas del estudio multic3ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y dise3o adaptativo, de 26 semanas de tratamiento, para evaluar la segurid...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000663-42	E2
3963	EU-CTR	2008-000724-12	A 2-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the tolerability and pharmacokinetics of orally administered AZD9668 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000724-12	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3964	EU-CTR	2008-000727-26	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	E2
3965	EU-CTR	2008-000901-13	A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel-group, 8 week pilot study, to investigate the effect of QMF Twisthaler® (250/400 µg q.d. evening) compared to fluticasone propionate...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000901-13	E5
3966	EU-CTR	2008-001396-30	A PHASE 2A, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), 4 WAY CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF SINGLE INHALED DOSES OF PF-00610355 IN ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001396-30	E5
3967	EU-CTR	2008-001889-81	A Phase IIa, Proof of Concept Study to Evaluate the Reduction in Inflammatory Biomarkers and Assess Airway Function Following Administration of IMD-1041 in Patients with Chronic Obstructive Pulmona...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001889-81	E2
3968	EU-CTR	2008-001933-84	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actual...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001933-84	E2
3969	EU-CTR	2008-001934-28	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actual...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001934-28	E2
3970	EU-CTR	2008-002151-25	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Multi-Centre Phase IIa Study to Assess the Effects on Biomarkers in Induced Sputum, Blood and Urine of AZD1236 Administered as Oral Ta...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002151-25	E5
3971	EU-CTR	2008-002230-30	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients with Moderate to Severe...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002230-30	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3972	EU-CTR	2008-003647-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Âµg [2actuatiions of 2.5 Âµg] an...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36	E2
3973	EU-CTR	2008-003704-67	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Âµg [2actuatiions of 2.5 Âµg] an...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003704-67	E2
3974	EU-CTR	2008-003780-38	A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003780-38	E2
3975	EU-CTR	2008-004431-38	ACE inhibition and mechanisms of skeletal muscle weakness in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004431-38	E2
3976	EU-CTR	2008-005146-23	Estudio multicÃ©ntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, con grupos paralelos de 12 semanas de tratamiento para evaluar la superioridad de indacaterol (150 Âµg o.d.) administrado mediant...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005146-23	E5
3977	EU-CTR	2008-005210-44	Teofilina a dosis bajas como potenciador del tratamiento anti-inflamatorio en EPOC grave (Estudio ASSET)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005210-44	A1
3978	EU-CTR	2008-005249-51	ESTUDIO EN FASE 2B, DOBLE CIEGO, CON DOBLE ENMASCARAMIENTO Y GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO CON PLACEBO Y CON PRODUCTO ACTIVO PARA INVESTIGAR LA SEGURIDAD, LA TOLERANCIA Y LA EFICACIA DE LA ADMINISTR...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005249-51	E5
3979	EU-CTR	2008-005909-19	Does extra fine HFA-BDP suppress small airways inflammation in COPD?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005909-19	E5
3980	EU-CTR	2008-006173-33	An international phase III randomised trial comparing in severe Exacerbations of Chronic obstructive pulmonarydisease the efficacy of Helium/Oxygen versus Air/Oxygen administered during spontaneo...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006173-33	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3981	EU-CTR	2008-006305-16	A randomized, open-label, multicenter, two-period crossover study to evaluate the 24 hour bronchodilator profile of Tiotropium Bromide Respimat® administered once daily versus twice daily in patien...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006305-16	E5
3982	EU-CTR	2008-006334-10	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Determine the 24-hour FEV1-time Profile of Orally Inhaled BI 1744 CL, delivered with the Respimat® Inhaler, after 3 Weeks of Once Daily (5 mcg [2 actua...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006334-10	E5
3983	EU-CTR	2008-006849-28	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, two-period crossover study to investigate the bronchodilatory effect of 50µg NVA237 inhaled once daily in patients with Chronic Obstruc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006849-28	E5
3984	EU-CTR	2008-006886-10	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled Aclidinium-bromide 400 µg compared...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006886-10	E5
3985	EU-CTR	2008-006976-31	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006976-31	E5
3986	EU-CTR	2008-007944-33	A phase IIIb multicenter, 52 week treatment, randomized, blinded, double dummy, parallel group efficacy study comparing the effect of inhaled indacaterol 150 µg o.d. vs inhaled tiotropium 18 µg o.d...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007944-33	E2
3987	EU-CTR	2008-008192-34	THE EFFICACY AND SAFETY OF ERDOSTEINE IN THE LONG-TERM THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). A 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008192-34	E2
3988	EU-CTR	2008-008394-63	A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chroni...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008394-63	E2
3989	EU-CTR	2008-008447-26	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008447-26	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3990	EU-CTR	2008-008656-16	A Single-centre, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study to investigate the effect of Formoterol HFA-pMDI versus Salmeterol HFA-pMDI on small airways physiological parameters in C...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008656-16	E5
3991	EU-CTR	2008-008748-26	Estudio fase IIIb, multic�ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos cruzados, para evaluar el efecto de indacaterol (150 �g o.d.), en pacientes con enfermedad pulmona...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008748-26	E5
3992	EU-CTR	2009-009096-35	An open-label, 28-day multiple dose pilot study to evaluate the effects on lung oxidative stress, safety and pharmacokinetics of TA-270 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009096-35	E5
3993	EU-CTR	2009-010084-16	Randomised, Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010084-16	E2
3994	EU-CTR	2009-010267-17	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	E2
3995	EU-CTR	2009-010621-39	Apport de lâ€™TMH�lium dans le r�entra�nement � lâ€™effort des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive s�v�re. Etude prospective en double aveugle randomis�e. M�lange h�lium-oxyg�...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010621-39	A1
3996	EU-CTR	2009-010665-23	A 12-week treatment, multi-center, randomized, parallel group, blinded, double dummy study to compare the efficacy and safety of Indacaterol (150 �g o.d.) delivered via a SDDPI with Tiotropium (18 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010665-23	E5
3997	EU-CTR	2009-010668-40	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 �g / 5 ?...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010668-40	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3998	EU-CTR	2009-010669-22	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium plus olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010669-22	E2
3999	EU-CTR	2009-010821-38	Single-Dose, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Bronchodilatory Effects of Glycopyrrolate Inhalation Solution (GIS) Using a High Efficiency Nebulizer in ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010821-38	E2
4000	EU-CTR	2009-010864-40	A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomised, multi-centre, 5-way cross-over, single-dose study to investigate the local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared to tiotropi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010864-40	E5
4001	EU-CTR	2009-011148-21	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase IIb dose range finding study to evaluate the efficacy and safety of AZD9668 administered orally at 3 do...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011148-21	E5
4002	EU-CTR	2009-011265-82	A 4-week, phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-centre study to assess the efficacy and tolerability/safety of inhaled AZD3199 once daily compared to 9 µg fo...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011265-82	E5
4003	EU-CTR	2009-011600-27	Efficacy and safety of aclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011600-27	E2
4004	EU-CTR	2009-012541-33	A randomised, placebo-controlled, double-blind (double-dummy technique), crossover, multi-centre study, to evaluate onset of effect in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) tre...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012541-33	E5
4005	EU-CTR	2009-012546-23	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 2-ARM PARALLEL GROUP, REFERENCE TREATMENT CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF "FIXED COMBINATION" • BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTER...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012546-23	E2
4006	EU-CTR	2009-013063-19	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4007	EU-CTR	2009-013064-40	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	E2
4008	EU-CTR	2009-013065-25	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	E2
4009	EU-CTR	2009-013067-19	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	E2
4010	EU-CTR	2009-013163-18	A double-blind, placebo controlled, randomized, cross-over Phase IIa study to evaluate the effect of Bimosiamose on ozone induced sputum neutrophilia in healthy subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013163-18	E5
4011	EU-CTR	2009-013504-32	Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad durante un tratamiento de 26 semanas con NVA237en pacientes con ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013504-32	E2
4012	EU-CTR	2009-013686-26	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period crossover study to compare the effect of indacaterol (150?g o.d.) on inspiratory capacity to placebo in patients with moderate ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013686-26	E5
4013	EU-CTR	2009-013763-19	Multicenter, randomized, blinded, placebo controlled, cross over, single dose study to assess the effect of indacaterol (150 ?g) versus tiotropium (18 ?g) on Inspiratory Capacity in moderate COPD p...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013763-19	E5
4014	EU-CTR	2009-014038-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, cross-over study to assess the efficacy and safety of differing doses of NVA237 administered either once daily or twice daily, in patients ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014038-11	E5
4015	EU-CTR	2009-014395-21	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 Åµg [2 actuations of 2.5 Åµg] and 10 Åµg [2 actuations...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014395-21	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4016	EU-CTR	2009-014410-10	A 12-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of FosterÂ® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 Âµg plus...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014410-10	E5
4017	EU-CTR	2009-014416-35	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 Âµg [2 actuations of 2.5Âµg] and 10 Âµg [2 actuations...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014416-35	E5
4018	EU-CTR	2009-014417-27	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5Âµg and 10Âµg (oral inhalation, delivered by the Respi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014417-27	E5
4019	EU-CTR	2009-014418-86	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5Âµg and 10Âµg (oral inhalation, delivered by the Respi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014418-86	E5
4020	EU-CTR	2009-014540-11	A PHASE 2A, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE, 5-WAY CROSSOVER STUDY ASSESSING THE PHARMACODYNAMIC, PHARMACOKINETIC AND SAFETY PROFILES OF ORAL INHALED PF-03635659 IN PATIENTS WITH MODE...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014540-11	E5
4021	EU-CTR	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E5
4022	EU-CTR	2009-014586-75	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily to Subje...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014586-75	E5
4023	EU-CTR	2009-014594-40	A 12-week, Phase-II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Effect of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily on Structural Changes in ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014594-40	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4024	EU-CTR	2009-014657-32	A Phase IIa Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2866 in Women with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Partic...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014657-32	A1
4025	EU-CTR	2009-014880-38	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat® ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014880-38	E5
4026	EU-CTR	2009-015713-51	A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 µg and 5 µg Tiotropium Inhalation Solution delivered...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015713-51	E2
4027	EU-CTR	2009-015901-38	Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all ad...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015901-38	E2
4028	EU-CTR	2009-016251-21	Pharmacokinetics and dose-ranging of tiotropium inhalation solution delivered from the Respimat inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016251-21	E2
4029	EU-CTR	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E5
4030	EU-CTR	2009-017257-35	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over Phase II study to evaluate the safety and efficacy of inhaled Bimosiamose for the treatment of patients with moderate to sever...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017257-35	E5
4031	EU-CTR	2009-017380-42	Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chron...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017380-42	E2
4032	EU-CTR	2009-017872-26	Role and pharmacological modulation of lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017872-26	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4033	EU-CTR	2010-018597-20	A multi-center, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50µg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018597-20	E5
4034	EU-CTR	2010-018668-18	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, CROSS-OVER STUDY TO INVESTIGATE THE BRONCHODILATOR EFFICACY AND SAFETY AFTER SINGLE AND REPEATED ADMINISTRATIONS OF DIFFERENT DOSES OF GLYCOPYRROLATE V...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018668-18	E5
4035	EU-CTR	2010-018763-42	Do Phosphodiesterase 5 Inhibitors Improve Exercise Capacity in COPD Patients with Pulmonary Hypertension?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018763-42	E2
4036	EU-CTR	2010-018987-17	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose Ranging, Single Dose, 6-Way Crossover Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of EP-101 Using eFlow Nebulizer in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018987-17	E5
4037	EU-CTR	2010-019685-87	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD treated with fixed combinations of LABA and ICS. A 52-week, randomised double-blind trial with roflumilast 500 µg versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019685-87	E2
4038	EU-CTR	2010-019695-76	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily compar...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019695-76	E2
4039	EU-CTR	2010-020127-52	A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020127-52	E2
4040	EU-CTR	2010-020141-26	A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase IIa Study to Investigate the Effects of 100mg AZD2423 as an oral tablet in Subjects with Mild COPD Following Seg...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020141-26	E5
4041	EU-CTR	2010-020440-35	GR activity in induced sputum macrophages, and a change in inflammatory biomarkers 2-hours after a single dose of either Symbicort®/Budesonide/Formoterol or placebo in Chronic Obstructive Pulmonary...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020440-35	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4042	EU-CTR	2010-020818-28	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a pilot study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020818-28	E2
4043	EU-CTR	2010-020826-17	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	E5
4044	EU-CTR	2010-020891-43	A 4-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel group, Multi-Centre, Phase IIa Study to Investigate the Tolerability and Safety of 100 mg Oral AZD2423 in Patients with Moderate to ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020891-43	E5
4045	EU-CTR	2010-020917-97	SPHERIC-1 (Sildenafil in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease associated to Chronic Pulmonary Hypertension. Sixteen weeks long, multicentre, randomized, double blind study, in comparison with ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020917-97	E5
4046	EU-CTR	2010-021059-25	Estudio de 12 semanas de duraci3n para evaluar la funci3n pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalaci3n (FF/VI en polvo para inhalaci3n) una vez ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	E5
4047	EU-CTR	2010-021217-23	A 4 Week, Double Blind, Placebo Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase IIa Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 as Oral Capsules in Patients with Moderate...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021217-23	E5
4048	EU-CTR	2010-021412-42	Prospective randomised controlled trial to investigate the effectiveness of inhalers for the relief of breathlessness in patients with lung cancer and COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021412-42	E5
4049	EU-CTR	2010-021495-29	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study to compare the efficacy and the safety of 24-week treatment with masitinib at 6 mg/kg/day versus placebo in ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021495-29	E2
4050	EU-CTR	2010-021638-72	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmo...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021638-72	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4051	EU-CTR	2010-021782-70	Open monocentric clinical pilot study in COPD und Asthma patients to investigate static as well as dynamic ventilation,intrapulmonary ADC and pO2 using helium-3-MRI after inhalation of hyperpolarar...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021782-70	E2
4052	EU-CTR	2010-022123-29	Acetylic salicylic acid for the treatment ofChronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022123-29	E5
4053	EU-CTR	2010-022721-14	Estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego, doble simulación, con control placebo, tres periodos, cruzado, para evaluar el efecto del QVA149 (110/50 µg o.d.) en la resistencia al ejercicio en pacie...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022721-14	A1
4054	EU-CTR	2010-022796-62	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022796-62	E5
4055	EU-CTR	2010-022895-30	A 12-week, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of Foster® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol 6 µg...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022895-30	E5
4056	EU-CTR	2010-022901-16	Estudio multicéntrico sobre el efecto del tratamiento de la alcalosis metabólica con acetazolamida en la duración de la ventilación mecánica.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022901-16	A1
4057	EU-CTR	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placeb...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	E2
4058	EU-CTR	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety ofGSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	E2
4059	EU-CTR	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4060	EU-CTR	2010-023419-33	HZC112352:Estudio de 12 semanas de duraci3n para evaluar la funci3n pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 Åµg en polvo para inhalaci3n, una vez al d3a, en co...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	E5
4061	EU-CTR	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E5
4062	EU-CTR	2010-023444-32	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E5
4063	EU-CTR	2010-023621-37	Estudio multic3ntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, de 26 semanas de tratamiento para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de QVA149 en compa...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023621-37	A1
4064	EU-CTR	2010-024168-16	A TRIAL OF INHALED NEBULISED UNFRACTIONATED HEPARIN SODIUM IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024168-16	E2
4065	EU-CTR	2010-024219-15	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE T...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024219-15	E5
4066	EU-CTR	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on art...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	E5
4067	EU-CTR	2011-000229-63	Estudio cruzado de 3 periodos, multic3ntrico, aleatorizado, ciego, doble enmascaramiento, y controlado con placebo para evaluar el efecto de QVA149 sobre la disnea notificada por el paciente en la ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000229-63	A1
4068	EU-CTR	2011-000429-58	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 STRENGTHS OF LAS1...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000429-58	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4069	EU-CTR	2011-000582-13	A 16-week, randomized, placebo-controlled, double blind, and parallel group trial to assess the anti-inflammatory effects of Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease The ROBERT study (R...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000582-13	E5
4070	EU-CTR	2011-000834-12	A MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY INHALED ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg COMPARED TO PLACEBO AND T...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000834-12	E2
4071	EU-CTR	2011-000868-95	Vitamin D and COPD A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D on withdrawal from pulmonary rehabilitation and exercise endurance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000868-95	E2
4072	EU-CTR	2011-000960-93	A 12-week treatment, randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of NVA237 (50 µg o.d.) compared to tiotropium (18 µg o.d.) in patients ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000960-93	E5
4073	EU-CTR	2011-001063-43	A Phase III single-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy in patients with stable COPD using Moxifloxacin, Azithromycin, and Doxycycline: a Bayesian decision analysis, inc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001063-43	E5
4074	EU-CTR	2011-001255-36	Open-Label Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Aztreonam 75 mg Powder and Solvent for Nebuliser Solution/Aztreonam for Inhalation Solution (AZLI) in Pediatric Patients with Cyst...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001255-36	E1
4075	EU-CTR	2011-001524-38	EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE P...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38	E2
4076	EU-CTR	2011-001581-18	Effects of bronchodilatation with salmeterol on the autonomic nervous system	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001581-18	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4077	EU-CTR	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subje...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E5
4078	EU-CTR	2011-001810-32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Seven Arm, Four-Period Cross-over, Incomplete Block Design, 7-Day Dosing Study to Assess the Dose-Response, Safety, and Efficacy of EP-...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001810-32	E5
4079	EU-CTR	2011-002038-37	Hyperpolarised xenon magnetic resonance imaging (Xe-129 MRI) lung imaging in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002038-37	E2
4080	EU-CTR	2011-002451-33	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tio...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	E5
4081	EU-CTR	2011-002452-13	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhale...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	E2
4082	EU-CTR	2011-002563-23	A Phase 2 Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002563-23	E2
4083	EU-CTR	2011-002665-38	A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, 2 PERIOD CROSSOVER CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE 400 ?g BID ON EXERCISE ENDURANCE IN PATIENTS WITH STABLE ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002665-38	E5
4084	EU-CTR	2011-002905-31	Effect of roflumilast 500 ?g tablets once daily at acute COPD exacerbations treated with standard therapy of oral steroids and antibiotics. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002905-31	E2
4085	EU-CTR	2011-003588-31	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Becl...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003588-31	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4086	EU-CTR	2011-003606-24	A 52-week, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Roflumilast 500 µg on Exacerbation Rate in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003606-24	E2
4087	EU-CTR	2011-003732-31	A randomized, double-blind, parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of indacaterol (OnbrezÂ® BreezhalerÂ® 150 µg o.d.) with salmeterol/fluticasone propionate (SeretideÂ® Accuha...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003732-31	E2
4088	EU-CTR	2011-004031-31	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and tolerability of treatment with repeat doses of inhaled RV568 in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004031-31	E5
4089	EU-CTR	2011-004152-19	Effects of ROFLUMILAST on markers of subclinical atherosclerosis In stable COPD; the ELASTIC-trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004152-19	E2
4090	EU-CTR	2011-004166-16	Does simvastatin treatment affect COPD exacerbations? - Evaluation in a randomized controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004166-16	E2
4091	EU-CTR	2011-004253-11	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004253-11	E5
4092	EU-CTR	2011-004271-36	Analysis of airway responses in severe COPD patients to DaxasÂ®, using CT based functional respiratory imaging.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004271-36	E2
4093	EU-CTR	2011-004641-41	A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, 6-way cross-over, single-dose Phase IIa study to investigate the local and systemic effects of 3 different doses of inhaled AZD2115 com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004641-41	E5
4094	EU-CTR	2011-004659-37	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (F...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004659-37	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4095	EU-CTR	2011-004660-30	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (F...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004660-30	E5
4096	EU-CTR	2011-004710-42	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004710-42	E5
4097	EU-CTR	2011-004759-37	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP, MULTI-NATIONAL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE CARDIAC SAFETY OF TWO DOSES OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE (25ÂµG AND 50ÂµG BID) DELIV...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	E2
4098	EU-CTR	2011-004936-75	An Evaluation of Losmapimod in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with systemic inflammation stratified using fibrinogen (EVOLUTION)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004936-75	E5
4099	EU-CTR	2011-005036-26	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005036-26	E5
4100	EU-CTR	2011-005047-27	Estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, para evaluar el efecto sobre la función endotelial de Roflumilast en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005047-27	E2
4101	EU-CTR	2011-005389-39	A phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallelgroup,multi-centre study to assess the efficacy and safety of two staggereddose levels of inhaled once daily AZD5423 or twice d...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005389-39	E5
4102	EU-CTR	2011-005544-10	Improving Inhaler Treatment and Small Airways Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005544-10	E5
4103	EU-CTR	2011-005673-23	A 12-week multi-center, randomized, double-blind, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of the co-administration of NVA237 + indacaterol once daily vs. indacaterol on...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005673-23	E5

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4104	EU-CTR	2011-005864-11	A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS W...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005864-11	E5
4105	EU-CTR	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E5
4106	EU-CTR	2011-006008-11	Evaluation of effects of chronic dose exposure to cardioselective and non-cardioselective beta blockers on measures of cardiopulmonary function in moderate to severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006008-11	E5
4107	EU-CTR	2011-006050-91	A study to compare the efficacy and safety of once daily QVA149 vs. the once daily concurrent administration of QAB149 plus NVA237 in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006050-91	E5
4108	EU-CTR	2012-000384-24	A 4-Week Randomized Cross-Over Study to Evaluate Daily Lung Function Following the Administration of Albuterol/Salbutamol and Ipratropium in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000384-24	E5
4109	EU-CTR	2012-000413-36	ACE-EPIC: ACE inhibitors to enhance the effects of pulmonary rehabilitation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000413-36	E5
4110	EU-CTR	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	E3
4111	EU-CTR	2012-000525-45	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	E3
4112	EU-CTR	2012-000927-42	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Da...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4113	EU-CTR	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 ?g/160 ?g o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 ?...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	E5
4114	EU-CTR	2012-001585-14	Effect of the elimination of colonization by <i>Pneumocystis jirovecii</i> on inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	E2
4115	EU-CTR	2012-001729-28	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28	E5
4116	EU-CTR	2012-001871-35	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to flutic...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E3
4117	EU-CTR	2012-002370-30	A PHASE II, MONOCENTRE, OPEN, RANDOMIZED, 6-WAY CROSS-OVER CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY TO EVALUATE THE LUNG BIOAVAILABILITY OF BDP/B17MP AND FORMOTEROL AND THE TOTAL SYSTEMIC EXPOSURE ACROSS TWO D...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002370-30	E5
4118	EU-CTR	2012-002854-21	A 26-week multi-center randomized double-blind study to compare efficacy and safety of NVA237 versus placebo as an add-on to maintenance therapy with fixed-dose combination salmeterol/fluticasone p...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002854-21	E2
4119	EU-CTR	2012-002900-42	A randomised, double-blind placebo- and active-controlled, multi-centre, 6-way cross-over, single-dose phase IIa study to investigate the bronchodilatory and systemic effects of 4 different doses o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002900-42	E5
4120	EU-CTR	2012-003037-41	Effects of Roflumilast on pulmonary vascular resistance in patients with COPD and sleep apnea (Overlap Syndrome) with and without non-invasive ventilation. A Pilot Study.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003037-41	E5
4121	EU-CTR	2012-003106-27	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4122	EU-CTR	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	E5
4123	EU-CTR	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	E5
4124	EU-CTR	2012-003413-33	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing (7 days), Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered via Breath Actuated Inhaler (BAI)...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003413-33	E5
4125	EU-CTR	2012-003791-40	An Investigation of the Efficacy, Tolerability and Safety of a Range of Doses of Orally Inhaled Glycopyrronium Bromide (PSX1002-GB pMDI) in Male and Female Patients with Moderate or Severe Chronic ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003791-40	E2
4126	EU-CTR	2012-004949-32	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Multiple?Dose, Five?Period, Incomplete-Block, Crossover Study to Examine the Pharmacodynamics, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004949-32	E5
4127	EU-CTR	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E1
4128	EU-CTR	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	E5
4129	EU-CTR	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	E5
4130	EU-CTR	2012-005184-27	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ-49095397 (RV568) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005184-27	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4131	EU-CTR	2013-000116-14	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY S...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	E2
4132	EU-CTR	2013-000808-41	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000808-41	E5
4133	EU-CTR	2013-001490-25	A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pu...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001490-25	E2
4134	EU-CTR	2013-001951-11	The FLAGSHIP Study: A 12-week Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AQX-1125 Following Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by targeting the S...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001951-11	E5
4135	EU-CTR	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - St...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E3
4136	EU-CTR	2011-002018-35	SPHERIC-10E (Sildenafil and Pulmonary HypERTension In COPD " Open Extension) - A multicenter, longitudinal, 12 months open-label study, for the observation of the use of sildenafil in the treatment...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002018-35	E2
4137	EU-CTR	2012-001749-42	Effects of treatment and withdrawal with inhaled beclomethasone/formoterol on lung inflammation in COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001749-42	E2
4138	EU-CTR	2012-002199-15	A Phase III double-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy on Exacerbation Rate in patients with stable COPD using Doxycycline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002199-15	E2
4139	EU-CTR	2012-003607-36	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 6785 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003607-36	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4140	EU-CTR	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation P...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	E2
4141	EU-CTR	2012-005615-92	A two part, double blind, placebo controlled, study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of multiple doses of QBM076 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005615-92	E2
4142	EU-CTR	2013-000063-91	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91	E2
4143	EU-CTR	2013-000262-11	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000262-11	E2
4144	EU-CTR	2013-001057-27	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 p...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001057-27	E2
4145	EU-CTR	2013-001477-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter cross-over study to assess the effects of a 3 week therapy each with QVA149 versus placebo on pulmonary function and average physical act...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001477-25	E5
4146	EU-CTR	2013-001940-71	A Randomized, Placebo Controlled, Double Blinded, Mechanistic trial to investigate the effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on the innate immune system in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001940-71	E2
4147	EU-CTR	2013-002243-29	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium + olodaterol fix...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002243-29	E5
4148	EU-CTR	2013-002264-24	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium+ olodaterol fixed...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002264-24	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4149	EU-CTR	2013-002483-84	Multicenter, randomized, blinded, two-period cross-over study to assess the effect of glycopyrronium (44 µg QD) versus tiotropium (18 µg QD) on morning symptoms and pulmonary function in patients w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002483-84	E2
4150	EU-CTR	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a fr...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002652-32	E2
4151	EU-CTR	2013-002671-18	An exploratory, 12 week, randomised, partially double-blinded, placebo-controlled parallel group trial to explore the effects of once daily treatments of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixe...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002671-18	E2
4152	EU-CTR	2013-002696-18	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Long-Term Safety Trial of Treatment with Nebulized SUN-101 in Patients with COPD: GOLDEN-5 (Glycopyrrolate for Obstructive ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002696-18	E2
4153	EU-CTR	2013-002966-38	A PHASE II, PARTIAL-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, 5-WAY CROSS-OVER CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY TO EVALUATE THE PHARMACODYNAMICS OF BDP/B17MP AND FORMOTEROL ACROSS TWO DIFFERENT DOSE LEVELS...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	E2
4154	EU-CTR	2013-003062-13	A Phase II, randomised, observer-blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals's™ investigational vaccine GSK2838504A, whe...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003062-13	E2
4155	EU-CTR	2013-003127-11	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-d...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11	E5
4156	EU-CTR	2013-004041-17	A double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy of XEN-D0501, a TRPV1 antagonist, in reducing the frequency of cough in patients with chronic obstructive pulm...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004041-17	E2
4157	EU-CTR	2013-004223-37	A randomized, multicenter, open-label, cross-over study to assess lung function and patient preference after a 4 week treatment each with QVA149 vs. tiotropium in patients with stable chronic obstr...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004223-37	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4158	PharmNet.Bund	2004-000746-20	Effects Of The Long-Term Administration Of Nebivolol On The Clinical Symptoms, Exercise Capacity And Left Ventricular Function Of The Patients With Diastolic Dysfunction (ELANDD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4159	PharmNet.Bund	2004-000789-11	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicentre study to evaluate the anti-inflammatory activity of GW842470 4mg twice daily on pulmonary hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4160	PharmNet.Bund	2004-001168-28	A 12-month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, multicenter efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5µg bid and 2x80/4.5 µg bid compared to Formoterol Turbuhaler 2x4.5µg bid and Placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4161	PharmNet.Bund	2004-001250-91	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of BIOYPASS® (ADGVVEGF121.10NH) Delivered by NOGA-Guided/MYOSTAR Catheter in "No Option" Patients with Class II-IV Stable Angina	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4162	PharmNet.Bund	2004-001557-29	A 52-WEEK MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PARALLEL, TWO - ARM STUDY COMPARING EXUBERA® (INHALED HUMAN INSULIN) VS. HUMALOG® (INSULIN LISPRO), BOTH IN COMBINATION WITH INSULIN GLARGINE IN SUBJECTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4163	PharmNet.Bund	2004-003236-59	Double blind placebo controlled clinical investigation into the efficacy and tolerability of inhaled treprostinil in patients with severe pulmonary arterial hypertension.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4164	PharmNet.Bund	2004-004350-91	A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ramelteon compared to placebo with zopiclone as a reference arm in adults with chronic insomnia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4165	PharmNet.Bund	2005-000841-12	A randomised open label, six way, cross-over scintigraphic evaluation of the effect of inspiratory flow rate on lung and oropharyngeal deposition with the Respimat(R) inhaler vs a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) using Berodural(R) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4166	PharmNet.Bund	2005-001090-10	A randomised, double blind, double dummy, multicentre phase III study comparing the efficacy of budesonide/formoterol (Symbicort® forte Turbuhaler®) and oral prednisolone + formoterol (Oxis® Turbuhaler) during two weeks, in COPD patients with an acute exacerbation, followed by twelve weeks open follow up period with budesonide/formoterol (Symbicort forte Turbuhaler) - SPACE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4167	PharmNet.Bund	2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4168	PharmNet.Bund	2005-001596-34	Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4169	PharmNet.Bund	2005-001740-24	A Dose Range Finding Study of Formoterol Fumarate administered twice daily using the Ultrahaler(TM) in Patients with Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4170	PharmNet.Bund	2005-002163-84	Comparison of the Efficacy and Safety of 160 µg Ciclesonide Administered Once Daily in the Evening with or without Different Spacer Types in Patients with AsthmaA randomized, open-label, three-arm, parallel group study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4171	PharmNet.Bund	2005-003662-41	Enzymatic Debridement in Burns Patients (Children & Adults): A Comparison to Standard of Care (Protocol MW 2004-11-02)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4172	PharmNet.Bund	2005-003860-47	A randomized, 20 week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in combination with Depigoid, versus Depigoid only, in adult and adolescent patients with seasonal allergic asthma and comorbid sea-sonal allergic rhinoconjunctivitis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4173	PharmNet.Bund	2005-003937-42	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPDA 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4174	PharmNet.Bund	2005-004287-23	Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4175	PharmNet.Bund	2005-004411-29	A 12-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study with a 40 week follow-up evaluating the safety and efficacy of Varenicline tartrate 1 mg BID for smoking cessation in subjects with cardiovascular disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4176	PharmNet.Bund	2005-004747-64	A Phase 3, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Preprandial Injectable Insulin in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4177	PharmNet.Bund	2005-005101-39	A 52-WEEK RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL, TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 200 µg OF THE ANTICHOLINERGIC LAS 34273 COMPARED TO PLACEBO, BOTH ADMINISTERED ONCE DAILY BY INHALATION, IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE, STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4178	PharmNet.Bund	2005-005616-25	A 16-week randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler (2 puffs of 2.5 µg once daily) with that of salmeterol from the hydrofluoroalkane metered dose inhaler (2 puffs of 25 µg twice daily) in moderate persistent asthma patients homozygous for B16 Arg/Arg	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4179	PharmNet.Bund	2005-005804-17	A Single Dose, Double-Blind, Double-Dummy, 3 Period Cross-Over, Placebo Controlled Clinical Trial To Assess the Rate of Onset of Action of Inhaled LAS 34273 200µg Compared To Placebo and Tiotropium 18µg in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4180	PharmNet.Bund	2005-006118-17	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover, Phase IIa Study to Evaluate Efficacy and Safety of the beta3-Adrenergic Receptor Agonist Solabegron in Subjects with Irritable Bowel Syndrome	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4181	PharmNet.Bund	2006-000247-26	A Phase 3, Open-Label, Three-Group Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Once-Daily Insulin Glargine	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4182	PharmNet.Bund	2006-000330-13	Efficacy and tolerability of Bronchipret® TP film coated tablets for the treatment of acute bronchitis in adults.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4183	PharmNet.Bund	2006-000358-38	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of the initial concentration and the initial decline of the HCV RNA	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4184	PharmNet.Bund	2006-000531-10	A Randomized, Controlled, 14-Treatment Day, Multicenter Study to Determine the Optimal Efficacious and Safe Dose of CHF 4226 in a Metered Dose Inhaler in Treating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4185	PharmNet.Bund	2006-000803-40	A comparative study of inhaled ciclesonide versus placebo in children with asthma (RAINBOW)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4186	PharmNet.Bund	2006-001954-28	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using formoterol (12 µg b.i.d.) as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4187	PharmNet.Bund	2006-001955-37	A 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 µg b.i.d) and open label tiotropium (18 µg o.d.) as active controls	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4188	PharmNet.Bund	2006-001975-40	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effects of a 4-week treatment of 15 mg b.i.d BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for HandiHaler®) on epithelial mucin stores and the safety and efficacy in COPD patients with symptoms associated with chronic bronchitis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4189	PharmNet.Bund	2006-001996-39	AN INTERNATIONAL, MULTICENTER, LARGE SIMPLE TRIAL (LST) TO EVALUATE THE LONG-TERM PULMONARY AND CARDIOVASCULAR SAFETY OF EXUBERA® IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4190	PharmNet.Bund	2006-002933-18	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur (Langzeit-) Add On-Behandlung der COPD (Schweregrad III/IV) mit 2 x 80 mg inhalativem Tobramycin (Gernebcin)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4191	PharmNet.Bund	2006-004086-33	Effect of inhalation of a free combination of tiotropium once daily 18 mcg and salmeterol twice daily 50 mcg versus a fixed combination of fluticasone and salmeterol twice daily (500/50 mcg) on static lung volumes and exercise tolerance in COPD patients (a randomized, double-blind, double dummy, 16 (2 x 8) weeks, crossover study)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4192	PharmNet.Bund	2006-004349-41	Supportive Schmerztherapie-Studie - Einfluss von Physostigmin auf die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) in der postoperativen Phase bei Intensivpatienten	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
4193	PharmNet.Bund	2006-004421-28	A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO ARE POORLY CONTROLLED ON A COMBINATION OF TWO OR MORE ORAL AGENTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4194	PharmNet.Bund	2006-004489-15	Comparison of Technosphere®/Insulin, Insulin Lispro and Exubera® Effect on Endogenous Glucose Production After a Meal Challenge and During a Euglycemic Glucose Clamp Procedure in Subjects with Type 2 Diabetes	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4195	PharmNet.Bund	2006-004508-37	Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 µg roflumilast once daily versus placebo.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4196	PharmNet.Bund	2006-004610-41	A randomized, double-blind, placebo-controlled two-year trial to examine the changes in Exercise Endurance and COPD Patients Treated with Tiotropium (Spiriva (R) HandiHaler (R)) 18 µg once daily (EXACTT trial)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4197	PharmNet.Bund	2006-004777-10	A Phase I/II study to assess the safety and immunogenicity of recMAGE-A3+AS15 cancer immunotherapeutic given as adjuvant therapy, with or without standard adjuvant chemo(-radio)therapy, to patients with MAGE A3-positive Non-Small Cell Lung Cancer (stage IB, II or III)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4198	PharmNet.Bund	2006-004888-54	Double-Blind, Parallel-Group Comparison of 23 mg Donepezil SustainedRelease to 10 mg Donepezil Immediate Release in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4199	PharmNet.Bund	2006-004890-93	E2020-G000-328 Open Label Extension Study of 23mg Donepezil SR in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4200	PharmNet.Bund	2006-004945-40	A Randomized, Open-label, Multi-center Trial Investigating Zalutumumab, a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody, in Combination with Chemo-Radiation in Stage IIIA-IIIB Non Small Cell Lung Cancer Patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4201	PharmNet.Bund	2006-005147-28	A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis continuing methotrexate treatment.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4202	PharmNet.Bund	2006-005330-20	A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to at least one anti-TNF-alpha therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4203	PharmNet.Bund	2006-005355-16	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4204	PharmNet.Bund	2006-005357-29	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Subjects With WHO or ISN Class III or IV Nephritis Due To Systemic Lupus Erythematosus	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4205	PharmNet.Bund	2006-005491-40	A Phase 1-2, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Blind, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of Ascending Single Doses of MRX-801 with Continuous Ultrasound Administration in Subjects with Acute Ischemic Stroke Receiving Treatment with Intravenous Tissue Plasminogen Activator	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4206	PharmNet.Bund	2006-005557-30	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4207	PharmNet.Bund	2006-005588-24	Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4208	PharmNet.Bund	2006-005819-10	Influence of tiotropium bromide (Spiriva®) plus salbutamol versus salbutamol on the mucin secretion and sputum properties in subjects with a COPD exacerbation-TIBROMUC-	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4209	PharmNet.Bund	2006-005926-22	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm pMDI vs Seretide pMDI in adult subjects with mild to moderate-severe persistent, reversible asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4210	PharmNet.Bund	2006-005928-16	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm pMDI vs Seretide pMDI in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4211	PharmNet.Bund	2006-006091-38	Randomisierte Phase II Screeningstudie zum Einsatz einer TP/TPF-Chemotherapie (Kurzinduktion) vor TP/TPF-Induktion, Radiotherapie mit und ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx-/Hypopharynxkarzinoms English translation: Randomised phase II screening study to be used in a TP/TPF-chemotherapy (short induction) before TP/TPF-induction, radiotherapy with or without cetuximab in the primary therapy of the only by laryngectomy operable carcinoma of the larynx/hypopharynx. Randomised phase II screening study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4212	PharmNet.Bund	2006-006240-63	A study to assess the pharmacokinetics of single escalating doses of inhaled GSK961081 DPI (a dual pharmacophore) in healthy subjects (Part 1) and a randomised, double-blind, double dummy, crossover (incomplete block) study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics (pulmonary and systemic) and pharmacokinetics of 14 days dosing with inhaled GSK961081 DPI compared with placebo and tiotropium plus salmeterol in patients with COPD (Part 2).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4213	PharmNet.Bund	2006-006276-38	A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 MCG of Tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler® once-daily plus PRN Albuterol (Salbutamol) vs. placebo plus PRN Albuterol (Salbutamol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease subjects naive to maintenance therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4214	PharmNet.Bund	2006-006378-32	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4215	PharmNet.Bund	2006-006519-60	A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over design study to evaluate efficacy on exercise tolerance of budesonide/formoterol (Symbicort®Turbuhaler®) 320/9 mug one inhalation twice daily compared with placebo and formoterol (Oxis®) Turbuhaler 9 mug one inhalation twice daily in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4216	PharmNet.Bund	2006-006678-12	Nasal Transmucosal Fentanyl Citrate (NTFC) versus Oral Morphine Sulphate (OMS): A double-blind, double dummy, randomised, multi-centre, comparative cross-over study for the treatment of breakthrough pain in cancer patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4217	PharmNet.Bund	2006-006796-21	A 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, study to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily on top of tiotropium (Spiriva®) 18 µg one inhalation once daily compared with tiotropium 18 µg one inhalation once daily, in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4218	PharmNet.Bund	2007-000010-36	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled aclidinium bromide 200 µg given either in the morning or in the evening in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4219	PharmNet.Bund	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4220	PharmNet.Bund	2007-000213-11	A 48-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Evaluation of the Comparative Efficacy, Safety, and Tolerability of Exelon® 10 and 15 cm2 Patch in Patients with Alzheimer's Disease Showing Cognitive Decline during an Initial Open-Label Treatment Phase.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4221	PharmNet.Bund	2007-000643-95	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study, to assess the safety and tolerability of 28 days treatment with NVA237 (100 or 200µg once a day) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4222	PharmNet.Bund	2007-001005-16	A 26 week treatment, randomized, multi center, double blind, double dummy, parallel-group study to assess the safety of indacaterol (300 and 600 µg o.d.) in patients with moderate to severe persistent asthma, using salmeterol (50 µg b.i.d.) as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4223	PharmNet.Bund	2007-001051-19	A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, 2-part study to compare the effect of exercise and high-dose salbutamol on maximal heart-rate in patients with COPD following therapeutic doses of inhaled QAB149 and salmeterol	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4224	PharmNet.Bund	2007-001335-54	SAFETY AND EFFICACY OF CIMICOXIB, A SELECTIVE COX-2 INHIBITOR, IN COMBINATION WITH SERTRALINE COMPARED TO SERTRALINE COMBINED WITH PLACEBO IN TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4225	PharmNet.Bund	2007-001337-34	A double-blind, randomised, cross-over, multi-centre study, to evaluate onset of effect in the morning in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with budesonide/formoterol (Symbicort®Turbuhaler®) 320/9 mug, compared with salmeterol/fluticasone (Seretide® Diskus®) 50/500 mug, both given as one inhalation twice daily for one week each.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4226	PharmNet.Bund	2007-001391-37	A randomised, single-dose, dose ascending, double-blind, placebo controlled, four-way, incomplete block crossover study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled doses of GW642444M with magnesium stearate in COPD patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4227	PharmNet.Bund	2007-001457-26	A LONG-TERM, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, RADIOGRAPHIC STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ORALLY ADMINISTERED SD-6010 IN SUBJECTS WITH SYMPTOMATIC OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4228	PharmNet.Bund	2007-001634-13	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm™ pMDI vs Fluticasone pMDI plus Formoterol DPI in adolescent and adult subjects with mild to moderate-severe persistent, reversible asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4229	PharmNet.Bund	2007-001840-33	Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, one-year study).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4230	PharmNet.Bund	2007-001946-42	A multinational, randomised, double-blind, placebo. and active-controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks of three doses (50µg, 100µg, 200µg) of BEA 2180 to tiotropium 5 µg and placebo delivered by the Respimat(R) inhaler and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4231	PharmNet.Bund	2007-002174-58	A double-blind, randomized, placebo-controlled, study of the safety and activity of four escalating single doses of AVE0657 in patients suffering from Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4232	PharmNet.Bund	2007-002360-10	An exploratory, multi-centre, double-blind, placebo-controlled crossover study, to investigate the bronchodilatory efficacy of a single dose of indacaterol in fixed combination with mometasone furoate delivered via a MDDPI (Twisthaler®) in adult patients with persistent asthma using open label Seretide® Accuhaler® (50/250 mcg b.i.d.) as an active control.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4233	PharmNet.Bund	2007-002376-34	A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 mug o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using salmeterol (50 mug b.i.d.) as an active control.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4234	PharmNet.Bund	2007-002384-27	Hyperbarer Sauerstoff (HBO) in der Behandlung der radiogenen Xerostomie - Eine randomisierte, prospektive Multizenter-Studie	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
4235	PharmNet.Bund	2007-002522-29	A randomised, double-blind, active-controlled study to evaluate the impact of stepwise withdrawal of inhaled corticosteroid treatment in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on optimised bronchodilator therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4236	PharmNet.Bund	2007-002587-99	A 24-week, multicenter, multinational, randomized, double-blind, triple-dummy, 3-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6 (beclomethasone dipropionate 200 mug plus formoterol 6 mug/actuation), 2 puffs b.i.d., versus beclomethasone dipropionate HFA (250 mug/actuation), 4 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 mug plus salmeterol 50 mug/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with severe asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4237	PharmNet.Bund	2007-002963-28	A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4238	PharmNet.Bund	2007-002964-90	A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4239	PharmNet.Bund	2007-003169-42	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, four-period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 mug bid, MDI), Ciclesonide (400 mug qd, MDI), Ciclesonide (800 mug qd, MDI) or placebo in Free Combination with Open-Label Tiotropium (18 mug qd, HandiHaler®) and Salmeterol (50 mug bid, Diskus®) in Patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4240	PharmNet.Bund	2007-003189-16	A randomized, multi-center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial 4 doses of indacaterol delivered via Twisthaler®, in patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4241	PharmNet.Bund	2007-003191-19	A randomized, multi-center, parallel group, double-blind, placebo and formeterol controlled 14 day dose ranging trial of 4 doses of indacaterol delivered via Twisthaler®, in adult and adolescent patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4242	PharmNet.Bund	2007-003597-25	A 12-month open-label, randomized parallel-group study to investigate the influence of salmeterol/fluticasone either in fixed combination (SFC500/50 µg bid) or seperately (SAL 50 µg and FP 500 µg bid) via Diskus inhaler(s) on course of the disease and frequency of exacerbations in subjects with severe and very severe COPD (GOLD Stage III and IV)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4243	PharmNet.Bund	2007-003619-30	Study to investigate the effect of the A1 agonist capadenoson on ventricular HR in patients with persistent or permanent atrial fibrillation by administration of capadenoson in a dose of 4 mg once daily for five days	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4244	PharmNet.Bund	2007-003648-31	A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4245	PharmNet.Bund	2007-003655-36	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study to determine the effect of QVA149 on lung function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4246	PharmNet.Bund	2007-003670-25	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4247	PharmNet.Bund	2007-003703-13	A phase III randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, multicenter, 4 treatments, 3 period incomplete block crossover study to assess the efficacy and safety of indacaterol 300 µg o.d. dosed in the evening in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using salmeterol 50 µg b.i.d. as active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4248	PharmNet.Bund	2007-003928-37	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4249	PharmNet.Bund	2007-004033-42	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the anti-inflammatory activity, efficacy and safety of GW856553 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4250	PharmNet.Bund	2007-004071-19	A phase III, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter, 3-period incomplete block, multidose crossover study to determine the effect on lung function of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with moderate to severe COPD using tiotropium (18 µg o.d.) as an active control.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4251	PharmNet.Bund	2007-004158-10	A single site, exploratory, phase I / II, randomised trial comparing the effect of Helium/Oxygen mixtures (He/O2 78:22 and He/O2 65:35) to medical air on pulmonary function in moderate / severe asthma and COPD patients and healthy volunteers	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4252	PharmNet.Bund	2007-004401-10	Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock Placebo-controlled, randomised, double-blind study to investigate the efficacy and safety of low dose hydrocortisone to prevent the development of septic shock in patients with severe sepsis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4253	PharmNet.Bund	2007-004702-27	Multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Broncho-Vaxom® (Broncho-Munal®) for the protection from acute exacerbations of COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4254	PharmNet.Bund	2007-004807-37	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4255	PharmNet.Bund	2007-004923-39	Efficacy and tolerability of EPs 7630 solution in patients (> = 18 years old) with Acute Rhinopharyngitis (ARP)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4256	PharmNet.Bund	2007-005087-26	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoprodukt (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4257	PharmNet.Bund	2007-005107-17	A 24-week (+ 24 week extension), randomised, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 mug) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol Inhalation (25 mug) Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 mug) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4258	PharmNet.Bund	2007-005134-36	A 24-week (+ 24 week extension), randomised, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 mug) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol Inhalation (25 mug) Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 mug) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4259	PharmNet.Bund	2007-005135-28	A randomised, double-blind, crossover efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/ 25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE Capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening and the free combination Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®) plus Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening following chronic administration (6-week treatment periods) in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4260	PharmNet.Bund	2007-005615-26	Safety of SCH 527123 in Subjects with Neutrophilic Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4261	PharmNet.Bund	2007-005759-41	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, International Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ocrelizumab Given as a Single Infusion or Dual Infusion Compared with Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate Therapy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4262	PharmNet.Bund	2007-006189-14	A phase III, randomized, double-blind, triple-dummy, placebo controlled, multicenter, 5- period, single-dose complete block crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 and 300 mug) in patients with moderate to severe COPD using salbutamol (200 mug) and salmeterol/fluticasone (50/500 mug) as active controls.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4263	PharmNet.Bund	2007-006287-29	Dose ranging study for GSK233705B delivered once daily in subjects with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4264	PharmNet.Bund	2007-007132-25	A randomized, double blind, parallel, placebo controlled, exploratory study to assess the effect of EA-230 on renal function and on safety and tolerability in patients at increased risk of developing renal failure following major cardiac on-pump surgery.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4265	PharmNet.Bund	2007-007775-17	A single centre, exploratory, phase II, cross-over, randomised trial, evaluating the effect of spontaneously breathing Helium/Oxygen (65%/35%), to either spontaneously breathing Nitrogen/Oxygen (65%/35%) on the Six-Minute Walking Distance in severe COPD patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4266	PharmNet.Bund	2008-000121-19	A Randomized Multicentre Phase II Trial Comparing Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Interferon Alpha-2b and 5-FU Alone or in Combination with Either External Radiation Treatment and Cisplatin (CapRI) or Radiation alone regarding Event-Free Survival	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4267	PharmNet.Bund	2008-000311-15	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Evaluate the Histological Changes, Cellularity, Clinical Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4268	PharmNet.Bund	2008-000401-11	A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 mug/actuation inhalation powder, administered via the NEXT(TM) inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 mug/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged >= 12 years under treatment with inhaled corticosteroids	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4269	PharmNet.Bund	2008-000562-23	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5 mug Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4270	PharmNet.Bund	2008-000564-16	A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety of Technosphere® Insulin Inhalation Powder in Type 1 or Type 2 Diabetic Subjects with Obstructive Pulmonary Disease (Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Over a 12-month Treatment Period with a 2-month Follow-up	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4271	PharmNet.Bund	2008-000663-42	A 26-week extension to a 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess safety, tolerability and efficacy of two doses of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4272	PharmNet.Bund	2008-000724-12	A 2-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the tolerability and pharmacokinetics of orally administered AZD9668 in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4273	PharmNet.Bund	2008-001281-86	A Phase 2, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-ranging Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 888 Administered Intravenously in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4274	PharmNet.Bund	2008-001396-30	A PHASE 2A, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), 4 WAY CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF SINGLE INHALED DOSES OF PF-00610355 IN MODERATE COPD PATIENTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4275	PharmNet.Bund	2008-001413-14	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 mug/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4276	PharmNet.Bund	2008-001414-25	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 mug/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4277	PharmNet.Bund	2008-001443-19	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIa study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of ACT-128800, an S1P1 receptor agonist, administered for 6 weeks to subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4278	PharmNet.Bund	2008-001497-33	PHASE 4, PROSPECTIVE, MULTI-NATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- CONTROLLED STUDY TO EVALUATE SMOKING CESSATION WITH VARENICLINE TARTRATE COMPARED WITH PLACEBO IN THE SETTING OF PATIENT SELF-SELECTED (FLEXIBLE) QUIT DATE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4279	PharmNet.Bund	2008-001933-84	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 mug [2 actuations of 2.5 mug] and 10 mug [2 actuations of 5 mug]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 mug) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4280	PharmNet.Bund	2008-001934-28	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 mug [2 actuations of 2.5 mug] and 10 mug [2 actuations of 5 mug]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 mug) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4281	PharmNet.Bund	2008-002230-30	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients with Moderate to Severe COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4282	PharmNet.Bund	2008-003572-21	A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY INVESTIGATING THE DOSE-RESPONSE OF PF-00489791 ON ACUTE HEMODYNAMICS IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC AND FAMILIAL PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4283	PharmNet.Bund	2008-003647-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5µg [2actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4284	PharmNet.Bund	2008-003704-67	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5µg [2actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4285	PharmNet.Bund	2008-003740-11	A PHASE 4, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, CONTROLLED CLINICAL STUDY OF FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT (CHF1535, FOSTER®) VERSUS FLUTICASONE 250 µg PLUS SALMETEROL 50 µg DPI (SERETIDE® DISKUS®) AS MAINTENANCE TREATMENT IN CONTROLLED ASTHMATIC PATIENTS.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4286	PharmNet.Bund	2008-003780-38	A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4287	PharmNet.Bund	2008-003993-16	A Phase Ib/II Study of Fractionated 90-Y-hPAM4 Plus Gemcitabine in Patients with Previously Untreated Advanced Pancreatic Cancer	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4288	PharmNet.Bund	2008-004119-36	Proof-of-Concept and Dose Range-Finding Study of SCH 527123 in Subjects with Severe Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4289	PharmNet.Bund	2008-004562-10	Double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre phase III clinical study followed by open-label phase on the efficacy and tolerability of budesonide 3 mg effervescent tablet in patients with resistant oral chronic GvHD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4290	PharmNet.Bund	2008-004671-22	A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER(TM) for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER(TM) for maintenance + salbutamol as reliever in asthmatics >=18 years of age	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4291	PharmNet.Bund	2008-005146-23	A 12 week treatment, multi-center, randomized, parallel group, double blind, double dummy study to assess the superiority of indacaterol (150 mug o.d.) via a SDDPI in patients with moderate to severe COPD, using salmeterol (50 mug b.i.d.) as an active comparator delivered via a DISKUS inhaler.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4292	PharmNet.Bund	2008-005249-51	A PHASE 2B, PARALLEL, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, ACTIVECOMPARATOR AND PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF 6-WEEK QD ADMINISTRATION OF PF-00610355 CRC-749 DPI IN PATIENTS WITH MODERATE COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4293	PharmNet.Bund	2008-005525-11	A randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (Actemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4294	PharmNet.Bund	2008-005707-26	Effect of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP+FF) administered as a fixed pMDI combination on lung impedance and exhaled nitric oxide in comparison with the fixed combination of budesonide and formoterol fumarate (Symbicort Turbohaler®). FLEX study (Foster fixed combination on Lung Impedance and Exhaled nitric oXide) A single-centre, randomized, double blind, double-dummy, two-way cross-over, repeated dose study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4295	PharmNet.Bund	2008-005848-16	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-7017 IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WHO HAVE ACHIEVED DISEASE CONTROL FOLLOWING FIRST-LINE CHEMOTHERAPY	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4296	PharmNet.Bund	2008-006055-52	Everolimus (RAD001) in combination with intravenous carboplatin in taxane- and anthracycline-pretreated patients with progressive metastatic breast cancer	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4297	PharmNet.Bund	2008-006173-33	An international Phase III randomised trial comparing in severe Exacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease the efficacy of Helium/Oxygen versus Air/Oxygen administered during spontaneous breathing and intermittent non-invasive ventilation. The E.C.H.O.ICU trial.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4298	PharmNet.Bund	2008-006176-30	EFFICACY AND SAFETY OF TWO FIXED DOSES (160 OR 320 MG/DAY) OF RALFINAMIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC LOW BACK PAIN. A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED 12- WEEK STUDY WITH LONG-TERM EXTENSION.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4299	PharmNet.Bund	2008-006441-10	Double Blind Controlled Clinical Investigation into the Efficacy and Tolerability of subcutaneously administered Treprostinil Sodium in Patients with Severe (inoperable) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4300	PharmNet.Bund	2008-006849-28	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, two-period crossover study to investigate the bronchodilatory effect of 50µg NVA237 inhaled once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4301	PharmNet.Bund	2008-006886-10	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled Aclidinium-bromide 400 µg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4302	PharmNet.Bund	2008-006976-31	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 mug once daily with open label tiotropium 18 mug once daily versus open label tiotropium 18 mug once daily in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4303	PharmNet.Bund	2008-007012-15	A Two-Stage Randomized Placebo-controlled Ascending Dose Phase I/IIa Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamic Effects and Preliminary Efficacy of an Anti-Interleukin 1 beta Vaccine (CYT013-IL1bQb) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4304	PharmNet.Bund	2008-007015-32	A 16-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of rivastigmine (Exelon® patch 10 cm2) on cognitive deficits in patients with multiple sclerosis, followed by a 1-year open-label treatment phase	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4305	PharmNet.Bund	2008-007649-30	SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron(TM) Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron(TM) Plus Ribavirin Given Weekly	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4306	PharmNet.Bund	2008-007844-33	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CAT-354, a Fully Human Monoclonal Antibody Directed Against Interleukin-13 (IL-13), on Asthma Control in Adults with Uncontrolled, Moderate-to-severe, Persistent Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4307	PharmNet.Bund	2008-007944-33	A phase IIIb multicenter, 52 week treatment, randomized, blinded, double dummy, parallel group efficacy study comparing the effect of inhaled indacaterol 150 mug o.d. vs inhaled tiotropium 18 mug o.d. on lung function, rate of exacerbations and related outcomes in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4308	PharmNet.Bund	2008-008394-63	A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4309	PharmNet.Bund	2008-008748-26	A phase IIIb randomized, double-blind, placebo controlled, 2 period crossover, multicenter study to assess the effect of indacaterol (150 mug o.d.) on exercise endurance in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4310	PharmNet.Bund	2009-009256-20	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4311	PharmNet.Bund	2009-009873-87	A double-blind, randomised, incomplete block, crossover, placebo-controlled, dose-response study to assess bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation effects of FlutiForm® pMDI low and high dose in adult subjects with mild to moderate asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4312	PharmNet.Bund	2009-010267-17	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4313	PharmNet.Bund	2009-010589-46	A multi-centre, randomized, double-blind, placebo controlled, multiple-dose, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol salts (maleate, xinafoate and acetate) in patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4314	PharmNet.Bund	2009-010665-23	A 12-week treatment, multi-center, randomized, parallel group, blinded, double dummy study to compare the efficacy and safety of Indacaterol (150 mug o.d.) delivered via a SDDPI with Tiotropium (18 mug o.d.) delivered via a HandiHaler®, in patients with moderate-to-severe COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4315	PharmNet.Bund	2009-010668-40	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mug / 5 mug; 5 mug / 5 mug) (delivered by the Respimat® Inhaler compared with the individual components (2.5 mug and 5 mug tiotropium, 5 mug olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM1]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4316	PharmNet.Bund	2009-010669-22	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mug / 5 mug; 5 mug / 5 mug) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 mug and 5 mug tiotropium, 5 mug olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM 2]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4317	PharmNet.Bund	2009-011148-21	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase IIb dose range finding study to evaluate the efficacy and safety of AZD9668 administered orally at 3 dose levels to patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on treatment with tiotropium	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4318	PharmNet.Bund	2009-011590-32	A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, 'add-on' study to investigate the efficacy and safety of 24 weeks intravenous treatment with QAX576 in patients (>=18-75 years) with persistent asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta2-agonists	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4319	PharmNet.Bund	2009-011600-27	Efficacy and safety of acclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4320	PharmNet.Bund	2009-011990-34	Cytokines and Inflammatory Marker during Therapy in Major Depression with Celecoxib	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4321	PharmNet.Bund	2009-012037-30	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebeneone in 10 - 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4322	PharmNet.Bund	2009-012231-15	Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4323	PharmNet.Bund	2009-012367-34	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Peramivir Administered Intravenously in Addition to Standard of Care Compared to Standard of Care Alone in Adults and Adolescents who are Hospitalized due to Serious Influenza.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4324	PharmNet.Bund	2009-012546-23	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 2-ARM PARALLEL GROUP, REFERENCE TREATMENT CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF "FIXED COMBINATION" BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI (CHF 1535 FOSTER®) VERSUS FORMOTEROL IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4325	PharmNet.Bund	2009-012600-48	A randomized, partially-blinded, single-dose, 4-way crossover study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol maleate administered via the Concept1 device or as a PulmoSphere® formulation via the Simoon device	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4326	PharmNet.Bund	2009-012957-39	A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4327	PharmNet.Bund	2009-013063-19	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4328	PharmNet.Bund	2009-013064-40	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4329	PharmNet.Bund	2009-013065-25	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4330	PharmNet.Bund	2009-013067-19	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4331	PharmNet.Bund	2009-013256-69	A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 mug o.d.) vs NVA237 (50 mug o.d.) and open-label tiotropium (18 mug o.d.) on COPD exacerbations in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4332	PharmNet.Bund	2009-013342-92	EFFECTS OF ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKADE WITH OLMESARTAN ON CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION: THE CONFIRMATORY OLMESARTAN PLAQUE REGRESSION STUDY (CONFIRM)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4333	PharmNet.Bund	2009-013686-26	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period crossover study to compare the effect of indacaterol (150mug o.d.) on inspiratory capacity to placebo in patients with moderate COPD, using open label tiotropium (18mug o.d.) as active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4334	PharmNet.Bund	2009-013759-32	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED, 3 WAY CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT ON TROUGH FEV1 AFTER 4 WEEKS TREATMENT WITH CHF 5188 pMDI QD (FIXED COMBINATION BUDESONIDE / CARMOTEROL) IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE PERSISTENT ASTHMA	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4335	PharmNet.Bund	2009-014038-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, cross-over study to assess the efficacy and safety of differing doses of NVA237 administered either once daily or twice daily, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4336	PharmNet.Bund	2009-014395-21	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4337	PharmNet.Bund	2009-014410-10	A 12-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of Foster® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 µg plus salmeterol 50 µg/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4338	PharmNet.Bund	2009-014416-35	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4339	PharmNet.Bund	2009-014417-27	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4340	PharmNet.Bund	2009-014418-86	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4341	PharmNet.Bund	2009-014540-11	A PHASE 2A, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE, 5-WAY CROSSOVER STUDY ASSESSING THE PHARMACODYNAMIC, PHARMACOKINETIC AND SAFETY PROFILES OF ORAL INHALED PF-03635659 IN PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4342	PharmNet.Bund	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4343	PharmNet.Bund	2009-014640-11	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Tolerability, Safety and Efficacy of AKITA Inhaled Steroid Suspension for Inhalation (AICS) in Subjects with Asthma Requiring Chronic Oral Corticosteroid Treatment	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4344	PharmNet.Bund	2009-014880-38	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossoverstudy to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat®Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4345	PharmNet.Bund	2009-014916-37	A PHASE 4 12-WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF VARENICLINE TARTRATE (CP-526,555) 1MG BID FOR SMOKING CESSATION IN SUBJECTS WITH DEPRESSION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4346	PharmNet.Bund	2009-014918-99	Intra-articular treatment with MEN16132 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: A randomised, multi-centre, double blind, placebo controlled, five parallel group, dose finding study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4347	PharmNet.Bund	2009-015713-51	A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 µg and 5 µg Tiotropium Inhalation Solution delivered by the Respimat® Inhaler with Tiotropium inhalation capsules 18 µg delivered by the HandiHaler®.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4348	PharmNet.Bund	2009-015878-35	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4349	PharmNet.Bund	2009-015901-38	Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Aclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4350	PharmNet.Bund	2009-016251-21	A multicentre, randomised, placebo- and active-controlled, 5-way crossover trial to characterise the pharmacokinetics and evaluate the bronchodilator efficacy and safety of once-daily tiotropium delivered (double-blind) from the Respimat® inhaler as solution for inhalation (1.25, 2.5, 5µg or placebo) and as inhalation powder (18µg) from the HandiHaler® (open-label) after 4 week-treatment periods in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4351	PharmNet.Bund	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4352	PharmNet.Bund	2009-017139-16	Effect of exercise alone or in combination with testosterone replacement on muscle strength and quality of life in older men with low testosterone concentrations: a randomized double-blind, placebo controlled study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4353	PharmNet.Bund	2009-017174-20	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4354	PharmNet.Bund	2009-017248-14	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4355	PharmNet.Bund	2009-017257-35	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over Phase II study to evaluate the safety and efficacy of inhaled Bimosiamose for the treatment of patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4356	PharmNet.Bund	2009-017380-42	Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4357	PharmNet.Bund	2009-017772-25	A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 mug q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4358	PharmNet.Bund	2009-018005-43	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 and 5 mug once daily) compared with placebo and salmeterol HFA MDI (50 mug twice daily) over 24 weeks in patients with moderate persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4359	PharmNet.Bund	2009-018006-21	A Phase II, randomised, double-blind, placebo controlled, cross-over efficacy and safety comparison of tiotropium 5 mug administered once daily (in the evening) and tiotropium 2.5 mug administered twice daily delivered by the Respimat® inhaler for four weeks versus placebo in patients with moderate persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4360	PharmNet.Bund	2010-018436-41	Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4361	PharmNet.Bund	2010-018471-26	A Phase II randomised, double-blind, placebo controlled, cross-over efficacy and safety comparison of three doses of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (1.25, 2.5 and 5.0 mug once daily) versus placebo in patients with moderate persistent asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4362	PharmNet.Bund	2010-018481-22	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, repeated-dose study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of three different dosing regimens of inhaled indacaterol maleate in patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4363	PharmNet.Bund	2010-018564-17	A Phase II, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of carbabenzpyride in the treatment of uncomplicated influenza A. Prospective, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled dose-finding study in parallel groups (Phase II)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4364	PharmNet.Bund	2010-018597-20	A multi-center, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50µg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4365	PharmNet.Bund	2010-018708-99	An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT, type 2 diabetes mellitus and healthy subjects	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4366	PharmNet.Bund	2010-019685-87	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD treated with fixed combinations of LABA and ICS. A 52-week, randomised double-blind trial with roflumilast 500 mug versus placebo	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4367	PharmNet.Bund	2010-019695-76	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily compared with Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4368	PharmNet.Bund	2010-019858-41	A 6-month prospective, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptive-trial-design study to evaluate the safety and efficacy of 80mg b.i.d. ladostigil in patients with mild to moderate probable Alzheimer's Disease with a 6-month open label follow-up period	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4369	PharmNet.Bund	2010-019883-36	A 24 week, randomized, double blind, multicenter, placebo-controlled efficacy, safety, tolerability and PK trial of Nilotinib (AMN107) in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4370	PharmNet.Bund	2010-020127-52	A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4371	PharmNet.Bund	2010-020141-26	A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase IIa Study to Investigate the Effects of 100mg AZD2423 as an oral tablet in Subjects with Mild COPD Following Segmental Endobronchial LPS Instillation.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4372	PharmNet.Bund	2010-020299-42	A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial to assess the disease-modifying potential of transdermal nicotine in early Parkinson's disease in Germany and the USA (NIC-PD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4373	PharmNet.Bund	2010-020427-43	A PHASE 2 MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF PF 04447943 IN SUBJECTS WITH MILD TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE ON STABLE DONEPEZIL THERAPY	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4374	PharmNet.Bund	2010-020489-82	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-groups, multi-centre clinical trial Phase III with Diclofenac Sodium 140 mg medicated plaster in patients with fresh impact injuries of the limbs.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4375	PharmNet.Bund	2010-020602-14	A 12-WEEK, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 1535 200/6µg (FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE / FORMOTEROL) VERSUS BECLOMETHASONE DIPROPIONATE IN ADULTS ASTHMATIC PATIENTS NOT ADEQUATELY CONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS OR ON MEDIUM DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING beta2 AGONISTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4376	PharmNet.Bund	2010-021059-25	A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4377	PharmNet.Bund	2010-021217-23	A 4 Week, Double Blind, Placebo Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase IIa Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 as Oral Capsules in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4378	PharmNet.Bund	2010-021414-32	A PHASE 2 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF PF-03049423 IN SUBJECTS WITH ISCHEMIC STROKE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4379	PharmNet.Bund	2010-021422-35	Efficacy, safety and tolerability of Influcid tablets in patients (1 to 65 years old) suffering from upper respiratory tract infections with flu-like symptoms. A randomized, international, multicenter, controlled clinical trial.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4380	PharmNet.Bund	2010-021782-70	Open monocentric clinical pilot study in COPD und Asthma patients to investigate static as well as dynamic ventilation, intrapulmonary ADC and pO ₂ using helium-3-MRI after inhalation of hyperpolarised helium-3 gas; a comparison with pulmonary function tests und H-MRI (long-term observation)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4381	PharmNet.Bund	2010-021788-33	A PHASE 4, MULTI-NATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF VARENICLINE COMPARED TO PLACEBO FOR SMOKING CESSATION THROUGH REDUCTION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4382	PharmNet.Bund	2010-021789-31	A PHASE 4 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF RE-TREATMENT WITH VARENICLINE IN SUBJECTS WHO ARE CURRENTLY SMOKING, AND WHO HAVE PREVIOUSLY TAKEN VARENICLINE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4383	PharmNet.Bund	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4384	PharmNet.Bund	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4385	PharmNet.Bund	2010-022378-15	VELVET (Veltuzumab various doses exploratory trial), a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre, multinational phase II dose range finding trial in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis insufficiently controlled with either methotrexate alone or methotrexate plus anti-tumour necrosis factor biological treatment, comparing 3 different subcutaneous dosages of anti-CD20 monoclonal antibody veltuzumab to placebo as an add-on therapy to methotrexate.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4386	PharmNet.Bund	2010-022721-14	A randomized, blinded, double-dummy, multi-center, placebo controlled, 3 period, cross-over study to assess the effect of QVA149 (110/50 µg o.d.) on exercise endurance in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4387	PharmNet.Bund	2010-022766-27	A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MULTISTEM (PF-05285401) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4388	PharmNet.Bund	2010-022791-31	Contrast sensitivity of patients with normal tension glaucoma by application of Azarga®	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4389	PharmNet.Bund	2010-022796-62	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4390	PharmNet.Bund	2010-022914-15	A PHASE 4, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE AND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE NEUROPSYCHIATRIC SAFETY AND EFFICACY OF 12 WEEKS VARENICLINE TARTRATE 1MG BID AND BUPROPION HYDROCHLORIDE 150MG BID FOR SMOKING CESSATION IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT A HISTORY OF PSYCHIATRIC DISORDERS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4391	PharmNet.Bund	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4392	PharmNet.Bund	2010-023095-31	Prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie zur schnellen Identifizierung risikoarmer Patienten nach chirurgischer Leberteilresektion durch Anwendung des LiMAx-Tests	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
4393	PharmNet.Bund	2010-023167-17	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess and compare efficacy and safety of an 8-week treatment with BI 54903 at doses of 22.7, 45.5, and 90.9 µg b.i.d. administered via Respimat® inhaler and fluticasone propionate HFA MDI 88 µg b.i.d. in patients with asthma inadequately controlled on SABA therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4394	PharmNet.Bund	2010-023168-41	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess and compare efficacy and safety of an 8-week treatment with BI 54903 at doses of 45.5, 90.9 and 181.8 mug b.i.d. administered via Respimat® inhaler and fluticasone propionate HFA MDI 220 mug b.i.d. in patients with asthma inadequately controlled on low dose ICS therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4395	PharmNet.Bund	2010-023169-23	A randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study to assess and compare efficacy and safety of an 8-week treatment with BI 54903 at doses of 90.9 181.8 and 363.6 mug b.i.d. administered via Respimat® inhaler and fluticasone propionate HFA MDI 440 mug b.i.d. in patients with asthma inadequately controlled on medium dose ICS therapy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4396	PharmNet.Bund	2010-023281-47	A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® 1 inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg 1 inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® 1 inhalation bid.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4397	PharmNet.Bund	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4398	PharmNet.Bund	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4399	PharmNet.Bund	2010-023419-33	HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4400	PharmNet.Bund	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4401	PharmNet.Bund	2010-023621-37	A 26-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4402	PharmNet.Bund	2010-023942-63	The safety and feasibility of delivering xenon to patients before and after coronary artery bypass graft implantation: a pilot study Abbreviated study title: A pre- and post-Coronary Artery bypass graft implantation Disposed Application of Xenon - CArDiAX	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4403	PharmNet.Bund	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4404	PharmNet.Bund	2010-024640-15	A randomized, double-blind, placebo-controlled 'Proof of Concept' study of 12 week treatment with RBx 10017609 in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4405	PharmNet.Bund	2011-000229-63	A multicenter, randomized, blinded, double-dummy, placebo controlled, 3-period cross-over study to evaluate the effect of QVA149 on patient reported dyspnea in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4406	PharmNet.Bund	2011-000428-14	A PHASE IIA, RANDOMISED, SINGLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 6 WAY COMPLETE CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF 4 DOSES OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH PERSISTENT ASTHMA	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4407	PharmNet.Bund	2011-000429-58	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 STRENGTHS OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4408	PharmNet.Bund	2011-000582-13	A 16-week, randomized, placebo-controlled, double blind, and parallel group trial to assess the anti-inflammatory effects of Roflumilast in chronic obstructive pulmonary diseaseThe ROBERT study(Roflumilast Biopsy European Research Trial)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4409	PharmNet.Bund	2011-000683-99	Control of moderate or severe asthma with 160, 320 and 640µg ciclesonide/day. A one-year randomised, double-blind, multicenter trial.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4410	PharmNet.Bund	2011-000834-12	A MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY INHALED ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg COMPARED TO PLACEBO AND TO TIOTROPIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4411	PharmNet.Bund	2011-000843-26	Veränderungen im autonomen Nervensystem während der Tabakentwöhnung - Mögliche Effekte pharmakologischer Interventionen	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
4412	PharmNet.Bund	2011-000935-98	A single dose, placebo-controlled, randomised, double-blind double dummy, 5-way crossover (7 treatments, 5 periods incomplete block), including 24-h pulmonary function tests, pharmacodynamic comparison of olodaterol/BI 54903 fixed dose combination inhalation solutions via Respimat® (including clinical doses of 1.23/363.6 µg, 2.46/363.6 µg and 4.93/363.6 µg) versus free combinations of olodaterol inhalation solutions (0, 2.5 µg, 5 µg and 10 µg) via Respimat® plus BI 54903 inhalation solution (363.6 µg) in patients with asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4413	PharmNet.Bund	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4414	PharmNet.Bund	2011-001524-38	EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROLFUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUALCOMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4415	PharmNet.Bund	2011-001581-18	Effects of bronchodilatation with salmeterol on the autonomic nervous system	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4416	PharmNet.Bund	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4417	PharmNet.Bund	2011-002101-29	A randomised, double-blind, 4-weeks cross-over trial to investigate the effect of 500 µg roflumilast tablets once-daily versus placebo on pulmonary function, asthma symptoms and inflammatory markers in subjects with asthma not adequately controlled with a combination of at least medium dose ICS/LABA maintenance therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4418	PharmNet.Bund	2011-002142-13	A 26-Week Randomized, Double-Blinded, Active Controlled Study Comparing the Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI Fixed Dose Combination Versus Mometasone Furoate MDI Monotherapy in Adolescents and Adults With Persistent Asthma (Protocol No. P06241 also known as P202)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4419	PharmNet.Bund	2011-002665-38	A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, 2 PERIOD CROSSOVER CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE 400 mug BID ON EXERCISE ENDURANCE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4420	PharmNet.Bund	2011-002896-40	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, STUDY COMPARING THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS, AND ASSESSING THE SAFETY OF PF-05280586 AND RITUXIMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON A BACKGROUND OF METHOTREXATE WHO HAVE HAD AN INADEQUATE RESPONSE TO ONE OR MORE TNF ANTAGONIST THERAPIES	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4421	PharmNet.Bund	2011-002947-83	Treatment of patients with KRAS wild type advanced colorectal cancer with 5-fluorouracil (5-FU) or 5-FU plus an Epidermal Growth Factor Receptor inhibitor (cetuximab) based on a Comprehensive Geriatric Assessment.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4422	PharmNet.Bund	2011-003117-41	A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous administration of secukinumab (AIN457) in patients with asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4423	PharmNet.Bund	2011-003588-31	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Beclomethasone Dipropionate plus Formoterol (Foster®) in a metered dose inhaler for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4424	PharmNet.Bund	2011-004208-39	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Study comparing Ciprofloxacin DPI 32.5 mg BID intermittently administered for 28 days on / 28 days off or 14 days on / 14 days off versus placebo to evaluate the time to first pulmonary exacerbation and frequency of exacerbations in subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4425	PharmNet.Bund	2011-004253-11	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TorractoTM)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4426	PharmNet.Bund	2011-004659-37	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO(TM) 1]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4427	PharmNet.Bund	2011-004660-30	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO(TM) 2]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4428	PharmNet.Bund	2011-004759-37	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP, MULTI-NATIONAL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE CARDIAC SAFETY OF TWO DOSES OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE (25µG AND 50µG BID) DELIVERED VIA HFA PMDI BOTH COMBINED WITH FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI VERSUS FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4429	PharmNet.Bund	2011-004870-26	A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4430	PharmNet.Bund	2011-004923-11	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Rilotumumab (AMG 102) with Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine (ECX) as First-line Therapy in Advanced MET-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4431	PharmNet.Bund	2011-005100-14	A randomized, double-blind, double-dummy, 4-week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Concept1 or Twisthaler® in adult and adolescent patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4432	PharmNet.Bund	2011-005864-11	A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND OF TIOTROPIUM BROMIDE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4433	PharmNet.Bund	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4434	PharmNet.Bund	2012-000520-18	A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, 12-week treatment, parallel-group study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol acetate (75 and 150 mug o.d.) in patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4435	PharmNet.Bund	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4436	PharmNet.Bund	2012-000642-35	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Crossover Study of MK-1029 in Adult Subjects with Persistent Asthma Who Remain Uncontrolled While Being Maintained on Montelukast	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4437	PharmNet.Bund	2012-000643-27	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group, Adaptive-Design, Dose-Ranging Study of MK-1029 in Adult Subjects with Persistent Asthma - Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Dosisfindungsstudie im adaptiven Parallelgruppendesign zur Anwendung von MK-1029 bei erwachsenen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4438	PharmNet.Bund	2012-001729-28	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4439	PharmNet.Bund	2012-001870-27	AC4116135: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroupstudy to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4440	PharmNet.Bund	2012-001873-10	A randomised, double- blind, 2 way cross-over study to determine 24-hour FEV1-time profile of inhaled tiotropium, delivered via the Respimat® inhaler, after 4 weeks of once daily [5 µg in the evening (2 actuations of 2.5 µg)] or twice daily [2.5 µg in the morning and evening (2 actuations of 1.25 µg)] administration in patients with moderate persistent asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4441	PharmNet.Bund	2012-003413-33	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing (7 days), Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered via Breath Actuated Inhaler (BAI), SPIRIVA® HandiHaler® and Respimat® Soft Mist(TM) Inhaler (SMI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4442	PharmNet.Bund	2012-003741-15	Treatment of Advanced Gastrointestinal Cancer in a Phase I/II trial with modified autologous MSC_apceth_101.Open-label, multicentre, phase I/II. - Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren des Gastrointestinal-Traktes in einer Phase I/II Studie mit modifizierten autologen MSC_apceth_101.Offen, multizentrische Phase I/II.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4443	PharmNet.Bund	2012-003966-42	A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ADC3680 Administered Once Daily as an Add-On Therapy to Inhaled Corticosteroids and when Co-Administered with Montelukast in Subjects with Inadequately-Controlled Asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4444	PharmNet.Bund	2012-004072-19	A randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled Phase II study to evaluate the safety and efficacy of two inhaled LASAG regimens and Placebo, applied three times daily in adult hospitalized patients with acute serious influenza	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4445	PharmNet.Bund	2012-004966-16	A 52-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active controlled study to compare the effect of QVA149 (indacaterol maleate / glycopyrronium bromide) with salmeterol/fluticasone on the rate of exacerbations in subjects with moderate to very severe COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E3
4446	PharmNet.Bund	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Study 2	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
4447	PharmNet.Bund	2004-002166-38	A 12-week randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tiotropium 18µg q.d. in patients with COPD and a concomitant diagnosis of asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4448	PharmNet.Bund	2004-004917-41	A prospective, randomized, active controlled, parallel group, multi-center trial to assess the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) in inducing response and maintaining remission in subjects with lupus nephritis.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4449	PharmNet.Bund	2004-005238-37	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (25 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from a hard polyethylene capsule via the HandiHaler(R) 2 and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4450	PharmNet.Bund	2005-000918-13	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (12.5 µg, 25 µg and 50 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from hard polyethylene capsules via the HandiHaler(R) 2, and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4451	PharmNet.Bund	2005-003693-14	In-vivo deposition of formoterol after inhalation of a single dose of Formoterol HFA- MDI (Chiesi), and Foradil P inhalation powder (Novartis) in COPD patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4452	PharmNet.Bund	2006-004523-11	Klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung von Weißdorn-Extrakt WS® 1442 auf die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II, die ein moderates Ausdauertraining absolvieren Eine monozentrische, offene klinische Prüfung der Phase IV im Parallelgruppendesign	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4453	PharmNet.Bund	2010-022153-42	A phase II trial of safety and efficacy of ADRCs delivered via the intracoronary route in the treatment of patients with ST-elevation acute myocardial infarction - The ADVANCE Trial	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4454	PharmNet.Bund	2010-022819-19	Efficacy, safety and tolerability of two weeks treatment with SIA capsules in acute bronchitis - A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4455	PharmNet.Bund	2011-003066-32	A randomized double-blind multiple-dose placebo-controlled trial to establish the efficacy of QBX258 (combination of VAK694 and QAX576) in asthma that is inadequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta agonists.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4456	PharmNet.Bund	2011-003603-37	Phase III, Stratified, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two Doses of aH5N1 when Administered to Adult and Elderly Subjects With and Without Underlying Medical Conditions.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4457	PharmNet.Bund	2011-004396-36	Phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the treatment of advanced / metastatic renal cell carcinoma (SWITCH 2) - Sequenzielle, randomisierte, offene Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib gefolgt von Pazopanib im Vergleich zu Pazopanib gefolgt von Sorafenib bei der Behandlung des fortgeschrittenen / metastasierten Nierenzellkarzinoms (SWITCH 2)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4458	PharmNet.Bund	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 mug/160 mug o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 mug/500 mug b.i.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4459	PharmNet.Bund	2012-001646-18	A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4460	PharmNet.Bund	2012-003607-36	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 6785 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4461	PharmNet.Bund	2012-004162-17	A randomised, double-blind, double dummy, parallel group study comparing Fluticasone propionate / formoterol fumarate (flutiform®) 250/10 mug (2 puffs BID) and flutiform® 125/5 mug (2 puffs BID) versus Formoterol fumarate dihydrate (Atimos®) 12 mug (1 puff BID) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4462	PharmNet.Bund	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4463	PharmNet.Bund	2012-004920-39	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group Study of JNJ-38518168 in Symptomatic Adult Subjects with Uncontrolled, Persistent Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4464	PharmNet.Bund	2012-005184-27	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ-49095397 (RV568) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4465	PharmNet.Bund	2012-005615-92	A two part, double blind, placebo controlled, study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of multiple doses of QBM076 in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4466	PharmNet.Bund	2013-000063-91	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus tiotropium bromide and versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI and tiotropium bromide in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4467	PharmNet.Bund	2013-000175-33	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a second controller medication.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4468	PharmNet.Bund	2013-000176-15	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a second controller medication.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4469	PharmNet.Bund	2013-000808-41	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+olodaterol fixed dose combination delivered by the Respimat® inhaler vs. 6 weeks twice daily treatment with fluticasone propionate+salmeterol fixed dose combination delivered by the Accuhaler® in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4470	PharmNet.Bund	2013-001057-27	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	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
4471	PharmNet.Bund	2013-001445-13	A randomized, double-blind, multicenter, 2-period single-dose cross-over study to assess the early bronchodilation of Glycopyrronium bromide (44 µg o.d.) compared to Tiotropium (18 µg. o.d.) in patients with moderate to severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4472	PharmNet.Bund	2013-001477-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter cross-over study to assess the effects of a 3 week therapy each with QVA149 versus placebo on pulmonary function and average physical activity levels in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4473	PharmNet.Bund	2013-001869-16	A randomised, multi-centre, parallel group, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of Oscilloccinum® in the treatment of symptoms of Influenza-like illness (ILI)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4474	PharmNet.Bund	2013-002163-26	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebocontrolled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in patients with uncontrolled asthma (CALIMA)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4475	PharmNet.Bund	2013-002352-32	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acting Beta2 agonist in patients with uncontrolled asthma (PAMPERO)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4476	PharmNet.Bund	2013-002517-35	Bronchodilator properties and safety of a repeated dose of V0162 inhalation powder in asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
4477	PharmNet.Bund	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a free combination (both delivered by the Respimat® inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
4478	Current controlled trials	ISRCTN00075564	A trial of withdrawal of nocturnal non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with chronic hypercapnic ventilatory failure previously stable on nocturnal NIPPV	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486791/	E2
4479	Current controlled trials	ISRCTN00075564	A trial of withdrawal of nocturnal non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with chronic hypercapnic ventilatory failure previously stable on nocturnal NIPPV	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486791/	A3
4480	Current controlled trials	ISRCTN03714514	Calrithromycin versus first-line antibiotics for acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2259803/	E5
4481	Current controlled trials	ISRCTN10798392	The effects of the use of antibiotics during acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the severity and duration of exacerbations: the ABC-trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260021/	E5
4482	Current controlled trials	ISRCTN11611768	Interval Exercise versus Continuous Exercise in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988877/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4483	Current controlled trials	ISRCTN13438073	A pragmatic cluster randomised controlled trial of a guideline-based educational outreach intervention to improve quality of adult respiratory care in South African primary care clinics: the PALSA (Practical Approach to Lung Health in South Africa) trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990773/	E2
4484	Current controlled trials	ISRCTN13825248	A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of infective exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486671/	E2
4485	Current controlled trials	ISRCTN13825248	A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of infective exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486671/	A3
4486	Current controlled trials	ISRCTN15368477	Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990539/	E5
4487	Current controlled trials	ISRCTN15368477	Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990539/	A3
4488	Current controlled trials	ISRCTN15372863	Investigation into the effects of controlling rate and depth of breathing during exertion on arterial oxygen saturation and ventilation with COPD	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987541/	E2
4489	Current controlled trials	ISRCTN15372863	Investigation into the effects of controlling rate and depth of breathing during exertion on arterial oxygen saturation and ventilation with COPD	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987541/	A3
4490	Current controlled trials	ISRCTN15645417	A study of the effectiveness of individual components of a pulmonary rehabilitation programme when compared with the combined programme	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988419/	E5
4491	Current controlled trials	ISRCTN15645417	A study of the effectiveness of individual components of a pulmonary rehabilitation programme when compared with the combined programme	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988419/	A3
4492	Current controlled trials	ISRCTN16154048	A study to test the efficacy of the Mag-Flo inhaler tuition device	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2591561/	E5
4493	Current controlled trials	ISRCTN16343749	Pilot study to investigate dietary supplementation of elderly COPD patients with an oral nutritional supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids and its effect on respiratory function, appetite and weight.	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007589/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4494	Current controlled trials	ISRCTN16343749	Pilot study to investigate dietary supplementation of elderly COPD patients with an oral nutritional supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids and its effect on respiratory function, appetite and weight.	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007589/	A3
4495	Current controlled trials	ISRCTN16576123	The effect of computer reminders on prescribing behaviour of GPs	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260351/	E1
4496	Current controlled trials	ISRCTN17312089	A prospective randomised, double-blind controlled trial of intravenous aminophylline versus placebo in patients with acute exacerbations of COPD	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961221/	E2
4497	Current controlled trials	ISRCTN17492330	Pulmonary rehabilitation in the elderly; its impact on quality of life and health service utilisation	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484021/	E2
4498	Current controlled trials	ISRCTN17492330	Pulmonary rehabilitation in the elderly; its impact on quality of life and health service utilisation	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484021/	A3
4499	Current controlled trials	ISRCTN17802078	Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with mild respiratory acidosis: a randomised controlled trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990173/	E2
4500	Current controlled trials	ISRCTN19258620	Inspiratory muscle training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988189/	E2
4501	Current controlled trials	ISRCTN19258620	Inspiratory muscle training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988189/	A3
4502	Current controlled trials	ISRCTN20367656	A single centre, placebo controlled trial to investigate the safety and tolerability of bisoprolol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961369/	E2
4503	Current controlled trials	ISRCTN20367656	A single centre, placebo controlled trial to investigate the safety and tolerability of Bisoprolol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961369/	A3
4504	Current controlled trials	ISRCTN21521552	Randomised controlled trial to evaluate impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus, Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18-64 year old	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990125/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4505	Current controlled trials	ISRCTN21521552	Randomised controlled trial to evaluate impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus, Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18-64 year old	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990125/	A3
4506	Current controlled trials	ISRCTN21676344	Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989933/	E2
4507	Current controlled trials	ISRCTN22287730	Does oral creatine supplementation enhance recovery from a worsening of chronic bronchitis?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594985/	E5
4508	Current controlled trials	ISRCTN24818612	Nocturnal nasal positive pressure ventilation plus oxygen therapy versus oxygen alone in severe stable chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1960759/	E5
4509	Current controlled trials	ISRCTN29870041	Optimal therapy of chronic obstructive pulmonary disease to prevent exacerbations and improve quality of life	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990427/	E2
4510	Current controlled trials	ISRCTN31237955	Multi-centre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988495/	E2
4511	Current controlled trials	ISRCTN31237955	Multi-centre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988495/	A3
4512	Current controlled trials	ISRCTN32824512	Effects of a home-based versus hospital-based outpatient pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a multicentre, randomised trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007485/	E2
4513	Current controlled trials	ISRCTN33946398	A randomised prospective controlled study to assess the effects of a respiratory case management model on hospital readmission rates in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2591215/	E2
4514	Current controlled trials	ISRCTN34841555	A randomised study of the value of acupuncture in treating non small cell lung cancer and mesothelioma patients with dyspnoea	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2590091/	E1
4515	Current controlled trials	ISRCTN36776916	Randomised double-blind comparison of hand-held inhalers versus electric compressors and nebulisers, for domiciliary high-dose bronchodilator treatment in severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/485161/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4516	Current controlled trials	ISRCTN37360213	Is a four minute wait required between transfer test measurements?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594103/	E5
4517	Current controlled trials	ISRCTN43240264	SMOKE study: evaluation of the effectiveness of an intensive SmokeStopTherapy in an outpatient clinic setting for patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007303/	E2
4518	Current controlled trials	ISRCTN43868741	Treatment of exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a co-operation between primary health care and hospital care: a prospective, randomised trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1991029/	E5
4519	Current controlled trials	ISRCTN45174826	Evaluation of the effect of the diagnostic and therapeutic advices given by an Asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) service on the referring general practitioners and their patients	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260433/	E2
4520	Current controlled trials	ISRCTN46428072	An investigation into the effect of Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) and pulmonary rehabilitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489653/	E5
4521	Current controlled trials	ISRCTN50373337	Effectiveness of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive and restrictive lung disease in elderly patients	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988141/	E2
4522	Current controlled trials	ISRCTN50373337	Effectiveness of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive and restrictive lung disease in elderly patients	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988141/	A3
4523	Current controlled trials	ISRCTN50541811	A randomised parallel group trial to investigate the effect of seretide withdrawal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using non-invasive biomarkers and physiological measurements	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2210685/	E5
4524	Current controlled trials	ISRCTN50541811	A randomised parallel group trial to investigate the effect of seretide withdrawal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using non-invasive biomarkers and physiological measurements	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2210685/	A3
4525	Current controlled trials	ISRCTN53887688	Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989625/	E2
4526	Current controlled trials	ISRCTN53887688	Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989625/	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4527	Current controlled trials	ISRCTN55776263	Acute Chest Triage Rapid Intervention Guided by Home Care or Telecare	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486935/	E2
4528	Current controlled trials	ISRCTN55776263	Acute Chest Triage Rapid Intervention Guided by Home Care or Telecare	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486935/	A3
4529	Current controlled trials	ISRCTN57141601	A study to investigate the effects of voluntary coughing on the airways of asthmatic and COPD subjects	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489609/	E2
4530	Current controlled trials	ISRCTN57615270	Acoustic analysis of the effect of codeine on cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987409/	E5
4531	Current controlled trials	ISRCTN57615270	Acoustic analysis of the effect of codeine on cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987409/	A3
4532	Current controlled trials	ISRCTN59758487	Does an individualised self-management plan help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiate early treatment for infective exacerbations?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989597/	E2
4533	Current controlled trials	ISRCTN59758487	Does an individualised self-management plan help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiate early treatment for infective exacerbations?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989597/	A3
4534	Current controlled trials	ISRCTN61381178	A pilot study to evaluate whether acupuncture is likely to reduce symptoms of breathlessness and anxiety during acute exacerbations of Chronic Obstructive Disease (COPD) - a single blind, placebo controlled trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486487/	E2
4535	Current controlled trials	ISRCTN61381178	A pilot study to evaluate whether acupuncture is likely to reduce symptoms of breathlessness and anxiety during acute exacerbations of Chronic Obstructive Disease (COPD) - a single blind, placebo controlled trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486487/	A3
4536	Current controlled trials	ISRCTN61732734	Randomised controlled trial of a home based exercise programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594259/	E2
4537	Current controlled trials	ISRCTN63026442	Randomised trial of nasal mask versus full-face mask for the application of non-invasive ventilation in patients admitted to Queen's Medical Centre with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease and hypercapnic respiratory failure	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961407/	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4538	Current controlled trials	ISRCTN63026442	Randomised trial of nasal mask versus full-face mask for the application of non-invasive ventilation in patients admitted to Queen's Medical Centre with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease and hypercapnic respiratory failure	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961407/	A3
4539	Current controlled trials	ISRCTN65174202	The use of nebulised magnesium sulphate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2592007/	E2
4540	Current controlled trials	ISRCTN70191324	A study of the impact of a written action plan and multi-disciplinary (respiratory specialist nurse led) intervention in preventing re-admission and improving quality of life through better disease management in patients admitted with an exacerbation	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2591423/	E2
4541	Current controlled trials	ISRCTN72258018	An evaluation of the cost effectiveness of single test screening spirometry in the early diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in primary care	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989207/	E5
4542	Current controlled trials	ISRCTN77261143	Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (AECOPD): a randomised trial - The ProCOLD Study	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990245/	E2
4543	Current controlled trials	ISRCTN80745975	A randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in an at risk group	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489053/	E2
4544	Current controlled trials	ISRCTN81447311	Study of the effects of self-treatment and an exercise program within a self-management program in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPE II-study	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260181/	E2
4545	Current controlled trials	ISRCTN82986307	Writing about emotional experiences to reduce symptoms, improve quality of life and improve lung function in patients with asthma: a randomised controlled trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989089/	E1
4546	Current controlled trials	ISRCTN82986307	Writing about emotional experiences to reduce symptoms, improve quality of life and improve lung function in patients with asthma: a randomised controlled trial	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989089/	A3
4547	Current controlled trials	ISRCTN83029560	Pursed Lip Breathing (PLB) and its role in the management of breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594193/	E2
4548	Current controlled trials	ISRCTN83655837	Quantification of the impact of pulmonary rehabilitation in patients with moderate and severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987971/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4549	Current controlled trials	ISRCTN83655837	Quantification of the impact of pulmonary rehabilitation in patients with moderate and severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987971/	A3
4550	Current controlled trials	ISRCTN84503991	The actions of phloridzin on sodium ion transporters and potential difference in nasal airway epithelium.	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/487459/	E1
4551	Current controlled trials	ISRCTN84503991	The actions of phloridzin on sodium ion transporters and potential difference in nasal airway epithelium.	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/487459/	A3
4552	Current controlled trials	ISRCTN84977419	A prospective randomised cross-over trial to examine the effect of auto variable positive airway pressure versus standard non-invasive positive pressure ventilation on stable chronic obstructive pulmonary disease-patients previously established on non-invasive ventilation	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/488241/	E5
4553	Current controlled trials	ISRCTN85268059	Opioids in the management of breathlessness in advanced heart failure	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2593751/	E5
4554	Current controlled trials	ISRCTN85268059	Opioids in the management of breathlessness in advanced heart failure	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2593751/	A3
4555	Current controlled trials	ISRCTN86821773	A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up; impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1960973/	E2
4556	Current controlled trials	ISRCTN86821773	A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up; impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1960973/	A3
4557	Current controlled trials	ISRCTN91892415	A randomised controlled trial to compare auto variable positive airway pressure ventilation with conventional non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/488153/	E5
4558	Current controlled trials	ISRCTN94263922	Bronchial Thermoplasty Study: An observational study examining airway remodelling and repair in patients with severe persistent asthma treated with bronchial thermoplasty	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2505679/	E5
4559	Current controlled trials	ISRCTN94278636	Does using a handheld fan and wet-wipe improve exercise capacity or speed resolution of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/488661/	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4560	Current controlled trials	ISRCTN97227471	Do regular oral antibiotics prevent hospital admission for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484601/	E2
4561	Current controlled trials	ISRCTN97227471	Do regular oral antibiotics prevent hospital admission for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484601/	A3
4562	Current controlled trials	ISRCTN99038914	A randomised controlled trial of an intervention to promote the effects of Health Enhancing Physical Activity (HEPA) on physical and psychosocial outcomes in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who are being treated with tiotropium	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489907/	E2
4563	Current controlled trials	ISRCTN99038914	A randomised controlled trial of an intervention to promote the effects of Health Enhancing Physical Activity (HEPA) on physical and psychosocial outcomes in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who are being treated with tiotropium	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489907/	A3
4564	Current controlled trials	ISRCTN92331982	Depression in chronically ill elderly	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1991027/	E2
4565	NIHR HTA	HTA Project: 11/58/15	Project title: A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/115815	E5
4566	NIHR HTA	HTA Project: 10/143/01	Project title: The clinical and cost-effectiveness of temporarily quadrupling the dose of inhaled steroid to prevent asthma exacerbations; a pragmatic, randomised, normal care-controlled, clinical trial	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/1014301	E2
4567	NIHR HTA	HTA Project: 11/46/23	Project title: Early estimation of pandemic influenza Antiviral and Vaccine Effectiveness (EAVE) - use of a unique community and laboratory national linked dataset	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/114623	E2
4568	NIHR HTA	HTA Project: 10/134/06	Project title: Protocolised trial of invasive and non-invasive weaning off ventilation	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/1013406	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4569	NIHR HTA	HTA Project: 11/27/01	Project title: The cost-effectiveness of community based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end stage COPD with hypercapnic respiratory failure. A systematic review and economic evaluation.	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/112701	E5
4570	NIHR HTA	HTA Project: 10/44/01	Project title: Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/104401	E5
4571	NIHR HTA	HTA Project: 07/50/05	Project title: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial within the General Practice Research Database	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/075005	E5
4572	NIHR HTA	HTA Project: 09/84/06	Project title: Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/098406	E5
4573	NIHR HTA	HTA Project: 09/84/90	Project title: Vaccine effectiveness in pandemic influenza - primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1) v vaccine	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/098490	E5
4574	NIHR HTA	HTA Project: 03/13/06	Project title: A randomised controlled equivalence trial to determine the effectiveness and cost-utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (MATREX)	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/031306	E5
4575	NIHR HTA	HTA Project: 06/91/02	Project title: Comparison of case note review methods for evaluating quality and safety in health care	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/069102	E5
4576	NIHR HTA	HTA Project: 01/15/10	Project title: A randomised 2 x 2 trial of community versus hospital pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease followed by telephone or conventional follow-up	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/011510	E5
4577	NIHR HTA	HTA Project: 97/23/02	Project title: Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/972302	E5
4578	PROSPERO	CRD42011001050	Is there evidence for single limb training in patients with COPD or CHF regarding exercise capacity, quality of life or dyspnea? a systematic review of randomised controlled trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001050	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4579	PROSPERO	CRD42011001050	Is there evidence for single limb training in patients with COPD or CHF regarding exercise capacity, quality of life or dyspnea? a systematic review of randomised controlled trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001050	A3
4580	PROSPERO	CRD42011001050	Is there evidence for single limb training in patients with COPD or CHF regarding exercise capacity, quality of life or dyspnea? a systematic review of randomised controlled trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001050	A3
4581	PROSPERO	CRD42011001375	Effect of an interprofessional rehabilitation program on daily physical activity in a primary care setting for patients with less advanced COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001375	E5
4582	PROSPERO	CRD42011001375	Effect of an interprofessional rehabilitation program on daily physical activity in a primary care setting for patients with less advanced COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001375	A3
4583	PROSPERO	CRD42011001375	Effect of an interprofessional rehabilitation program on daily physical activity in a primary care setting for patients with less advanced COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001375	A3
4584	PROSPERO	CRD42011001539	Indacaterol monotherapy for stable COPD. Comparison with tiotropium, salmeterol and formoterol: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001539	E5
4585	PROSPERO	CRD42011001539	Indacaterol monotherapy for stable COPD. Comparison with tiotropium, salmeterol and formoterol: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001539	A3
4586	PROSPERO	CRD42011001539	Indacaterol monotherapy for stable COPD. Comparison with tiotropium, salmeterol and formoterol: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001539	A3
4587	PROSPERO	CRD42011001588	Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001588	E5
4588	PROSPERO	CRD42011001588	Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001588	A3
4589	PROSPERO	CRD42011001588	Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001588	A3
4590	PROSPERO	CRD42011001588	Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001588	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4591	PROSPERO	CRD42012001305	Community-based physiotherapy for improved function and quality of life	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012001305	E2
4592	PROSPERO	CRD42012001305	Community-based physiotherapy for improved function and quality of life	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012001305	A3
4593	PROSPERO	CRD42012001611	Effect of telemonitoring in heart failure: systematic review, meta-analysis and meta-regression	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012001611	E5
4594	PROSPERO	CRD42012002074	Case finding for COPD in primary care: a systematic review (protocol)	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002074	E5
4595	PROSPERO	CRD42012002074	Case finding for COPD in primary care: a systematic review (protocol)	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002074	A3
4596	PROSPERO	CRD42012002299	Cost-effectiveness of medication adherence enhancing interventions: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002299	E5
4597	PROSPERO	CRD42012002430	Helping older people with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) towards the end of their lives: a systematic review of holistic interventions	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002430	E5
4598	PROSPERO	CRD42012002430	Helping older people with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) towards the end of their lives: a systematic review of holistic interventions	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002430	A3
4599	PROSPERO	CRD42012002546	Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002546	E5
4600	PROSPERO	CRD42012002595	The influence of comorbid chronic medical conditions on the recognition and treatment of depression in primary care: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002595	E5
4601	PROSPERO	CRD42012002623	Systematic review of models for estimation and future projecting of the prevalence and the disease burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002623	E5
4602	PROSPERO	CRD42012002623	Systematic review of models for estimation and future projecting of the prevalence and the disease burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002623	A3
4603	PROSPERO	CRD42012002786	Community-based exercise programs as a strategy to maintain function in chronic disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002786	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4604	PROSPERO	CRD42012002898	Self-management support interventions for people with long term conditions: a systematic review of Phase IV implementation studies	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002898	E5
4605	PROSPERO	CRD42012002898	Self-management support interventions for people with long term conditions: a systematic review of Phase IV implementation studies	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002898	A3
4606	PROSPERO	CRD42012002939	The effectiveness of self-management strategies for individuals with restrictive lung diseases	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002939	E2
4607	PROSPERO	CRD42012002984	Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of ambulatory oxygen in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002984	E5
4608	PROSPERO	CRD42012002984	Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of ambulatory oxygen in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002984	A3
4609	PROSPERO	CRD42012002984	Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of ambulatory oxygen in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002984	A3
4610	PROSPERO	CRD42012002984	Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of ambulatory oxygen in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002984	A3
4611	PROSPERO	CRD42012003286	Systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of community based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end stage COPD with hypercapnic respiratory failure	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003286	E5
4612	PROSPERO	CRD42012003286	Systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of community based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end stage COPD with hypercapnic respiratory failure	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003286	A3
4613	PROSPERO	CRD42012003294	The effect of home-based telehealthcare on physical activity level, physical capacity and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003294	E5
4614	PROSPERO	CRD42012003294	The effect of home-based telehealthcare on physical activity level, physical capacity and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003294	A3
4615	PROSPERO	CRD42012003294	The effect of home-based telehealthcare on physical activity level, physical capacity and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003294	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4616	PROSPERO	CRD42013002912	Empirically informed predictions of human adult body weight change in response to energetic perturbations	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013002912	E2
4617	PROSPERO	CRD42013003523	Physical activity for the prevention and treatment of major chronic disease: an overview of systematic reviews	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003523	E5
4618	PROSPERO	CRD42013003584	Efficacy of psychological interventions combined with exercise training for improving dyspnoea, anxiety, depression, or quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003584	E5
4619	PROSPERO	CRD42013003584	Efficacy of psychological interventions combined with exercise training for improving dyspnoea, anxiety, depression, or quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003584	A3
4620	PROSPERO	CRD42013003584	Efficacy of psychological interventions combined with exercise training for improving dyspnoea, anxiety, depression, or quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003584	A3
4621	PROSPERO	CRD42013003584	Efficacy of psychological interventions combined with exercise training for improving dyspnoea, anxiety, depression, or quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003584	A3
4622	PROSPERO	CRD42013003605	Comorbidity and prognosis in heart failure populations: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003605	E5
4623	PROSPERO	CRD42013003611	What is the relationship of anxiety and depression to exacerbations of COPD and the resultant hospital admissions and readmissions; and are there any other mediating factors involved?	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003611	E2
4624	PROSPERO	CRD42013003611	What is the relationship of anxiety and depression to exacerbations of COPD and the resultant hospital admissions and readmissions; and are there any other mediating factors involved?	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003611	A3
4625	PROSPERO	CRD42013003844	Exploring practitioners' perceptions of ehealth in relation to integrated care	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003844	E2
4626	PROSPERO	CRD42013004085	Health effects of long chain omega-3 fatty acids in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004085	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4627	PROSPERO	CRD42013004085	Health effects of long chain omega-3 fatty acids in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004085	A3
4628	PROSPERO	CRD42013004085	Health effects of long chain omega-3 fatty acids in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004085	A3
4629	PROSPERO	CRD42013004085	Health effects of long chain omega-3 fatty acids in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004085	A3
4630	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	E5
4631	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	A3
4632	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	A3
4633	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	A3
4634	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	A3
4635	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	A3
4636	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4637	PROSPERO	CRD42013004119	Educational and supportive interventions for improving adherence to inhalation therapy in people with chronic respiratory diseases: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004119	E5
4638	PROSPERO	CRD42013004119	Educational and supportive interventions for improving adherence to inhalation therapy in people with chronic respiratory diseases: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004119	A3
4639	PROSPERO	CRD42013004274	Automated patient reminders post health event for improving adherence to medical recommendations: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004274	E5
4640	PROSPERO	CRD42013004460	Which interventions are effective for improving physical activity levels in people with COPD? A review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004460	E5
4641	PROSPERO	CRD42013004460	Which interventions are effective for improving physical activity levels in people with COPD? A review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004460	A3
4642	PROSPERO	CRD42013004698	Towards effective self-management interventions for patients with heart failure or COPD: an individual patient data (IPD) meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004698	E5
4643	PROSPERO	CRD42013004698	Towards effective self-management interventions for patients with heart failure or COPD: an individual patient data (IPD) meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004698	A3
4644	PROSPERO	CRD42013004803	A systematic review and network meta-analysis of combined pharmacologic and behavioural interventions for smoking cessation	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004803	E5
4645	PROSPERO	CRD42013004824	Acupuncture for the treatment of chronic pulmonary obstruction disease (COPD): a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004824	E5
4646	PROSPERO	CRD42013004824	Acupuncture for the treatment of chronic pulmonary obstruction disease (COPD): a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004824	A3
4647	PROSPERO	CRD42013004824	Acupuncture for the treatment of chronic pulmonary obstruction disease (COPD): a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004824	A3
4648	PROSPERO	CRD42013004824	Acupuncture for the treatment of chronic pulmonary obstruction disease (COPD): a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004824	A3
4649	PROSPERO	CRD42013004824	Acupuncture for the treatment of chronic pulmonary obstruction disease (COPD): a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004824	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4650	PROSPERO	CRD42013004973	Homeopathy in respiratory allergies: a meta-analysis of the randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004973	E5
4651	PROSPERO	CRD42013005093	Smokers' self-stigma: insights from a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005093	E5
4652	PROSPERO	CRD42013005181	Non invasive positive versus external negative pressure ventilation and continuous airway pressure in COPD patients	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005181	E2
4653	PROSPERO	CRD42013005181	Non invasive positive versus external negative pressure ventilation and continuous airway pressure in COPD patients	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005181	A3
4654	PROSPERO	CRD42013005394	How effective, accessible and acceptable are self-management interventions for men with long-term conditions?	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005394	E2
4655	PROSPERO	CRD42013005696	The link Between COPD and smoking: a systematic review and meta analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005696	E5
4656	PROSPERO	CRD42013005696	The link Between COPD and smoking: a systematic review and meta analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005696	A3
4657	PROSPERO	CRD42013005696	The link Between COPD and smoking: a systematic review and meta analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005696	A3
4658	PROSPERO	CRD42013005807	The effectiveness of text messaging programs on adherence to treatment regimens among adults aged 18 to 45 years diagnosed with asthma: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005807	E5
4659	PROSPERO	CRD42013005826	Clinical manifestations of tension pneumothorax: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005826	E5
4660	PROSPERO	CRD42013005857	Patient navigators for people with chronic disease: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005857	E5
4661	PROSPERO	CRD42013005857	Patient navigators for people with chronic disease: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005857	A3
4662	PROSPERO	CRD42013003747	Use of time in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003747	E5
4663	PROSPERO	CRD42013003747	Use of time in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003747	A3
4664	PROSPERO	CRD42013006347	Vilanterol and fluticasone for asthma [Cochrane Protocol]	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006347	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4665	PROSPERO	CRD42013006390	Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006390	E5
4666	PROSPERO	CRD42013006390	Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006390	A3
4667	PROSPERO	CRD42013006499	Outcomes of lung transplantation with donation after cardiac death	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006499	E5
4668	PROSPERO	CRD42013006600	An international comparison of pulmonary rehabilitation: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006600	E5
4669	PROSPERO	CRD42013006600	An international comparison of pulmonary rehabilitation: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006600	A3
4670	PROSPERO	CRD42013006700	Sensations of breathlessness in people with chronic obstructive pulmonary disease compared to other chronic medical conditions: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006700	E5
4671	PROSPERO	CRD42013006700	Sensations of breathlessness in people with chronic obstructive pulmonary disease compared to other chronic medical conditions: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006700	A3
4672	PROSPERO	CRD42013006700	Sensations of breathlessness in people with chronic obstructive pulmonary disease compared to other chronic medical conditions: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006700	A3
4673	PROSPERO	CRD42013006725	Comparative safety and effectiveness of inhaled long-acting agents (corticosteroids, beta agonists, anticholinergics) for chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006725	E5
4674	PROSPERO	CRD42013006725	Comparative safety and effectiveness of inhaled long-acting agents (corticosteroids, beta agonists, anticholinergics) for chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006725	A3
4675	PROSPERO	CRD42014003292	Vaccination of schoolchildren against Influenza to prevent influenza and its complications in older adults	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014003292	E5
4676	PROSPERO	CRD42014003292	Vaccination of schoolchildren against Influenza to prevent influenza and its complications in older adults	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014003292	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4677	PROSPERO	CRD42014005346	The economic burden of non-communicable diseases (NCDs) in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014005346	E5
4678	PROSPERO	CRD42014007034	Stressful childhood experiences and health outcomes in sexual minority populations: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007034	E5
4679	PROSPERO	CRD42014007057	Brazilian medicinal plants to treat respiratory disease: systematic review and meta analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007057	E5
4680	PROSPERO	CRD42014007117	The effects of hospital-based pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007117	E5
4681	PROSPERO	CRD42014007117	The effects of hospital-based pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007117	A3
4682	PROSPERO	CRD42014007117	The effects of hospital-based pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007117	A3
4683	PROSPERO	CRD42014007117	The effects of hospital-based pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007117	A3
4684	PROSPERO	CRD42014007117	The effects of hospital-based pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007117	A3
4685	PROSPERO	CRD42014007295	Home or community based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007295	E5
4686	PROSPERO	CRD42014007295	Home or community based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007295	A3
4687	PROSPERO	CRD42014008680	The effects of telerehabilitation in patients with chronic diseases	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008680	E5
4688	PROSPERO	CRD42014008680	The effects of telerehabilitation in patients with chronic diseases	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008680	A3

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4689	PROSPERO	CRD42014008757	The effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinal and kidney disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008757	E5
4690	PROSPERO	CRD42014008830	Long term complications of percutaneous dilatational tracheostomy	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008830	E5
4691	PROSPERO	CRD42014008999	Acupoint herbal patching with or without conventional treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008999	E5
4692	PROSPERO	CRD42014008999	Acupoint herbal patching with or without conventional treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008999	A3
4693	PROSPERO	CRD42014008999	Acupoint herbal patching with or without conventional treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008999	A3
4694	PROSPERO	CRD42014009032	Effect of early adjunctive use of inhaled corticosteroids on hospital admissions in the emergency department treatment of acute adult asthma: a systematic review & meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009032	E5
4695	PROSPERO	CRD42014009146	COPD GOLD stage 0 remains an open area of debate: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009146	E5
4696	PROSPERO	CRD42014009146	COPD GOLD stage 0 remains an open area of debate: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009146	A3
4697	PROSPERO	CRD42014009219	An update of a systematic review of chronic disease management interventions in primary care	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009219	E5
4698	PROSPERO	CRD42014009347	Systematic review of articles (1975-2014) on inhaler use by patients with asthma and COPD: analysis of errors in inhalation technique	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009347	E5
4699	PROSPERO	CRD42014009347	Systematic review of articles (1975-2014) on inhaler use by patients with asthma and COPD: analysis of errors in inhalation technique	http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009347	A3

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die folgende Liste enthält keine Duplikate der in dem „International Prospective Register of Systematic Reviews (PROS-PERO)“ gefundenen Einträge (Gefundene Einträge: n=122, davon Duplikate: n=61, gelistete Einträge: n=61).

Tabelle 4-226 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) für weitere Untersuchungen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1	Clinicaltrials.gov	NCT00000564	Nocturnal Oxygen Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000564	E2
2	Clinicaltrials.gov	NCT00000565	Clinical Study of Intermittent Positive Pressure Breathing (IPPB)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000565	E2
3	Clinicaltrials.gov	NCT00000568	Lung Health Study (LHS) I and III	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000568	E2
4	Clinicaltrials.gov	NCT00000569	Lung Health Study II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000569	E2
5	Clinicaltrials.gov	NCT00000571	Trial of Inspiratory Muscle Rest and Exercise in Chronic Obstructive Lung Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000571	E2
6	Clinicaltrials.gov	NCT00000573	Emphysema: Physiologic Effects of Nutritional Support	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000573	E2
7	Clinicaltrials.gov	NCT00000606	National Emphysema Treatment Trial (NETT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606	E2
8	Clinicaltrials.gov	NCT00000621	Feasibility of Retinoic Acid Treatment in Emphysema (FORTE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000621	E2
9	Clinicaltrials.gov	NCT00012792	Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012792	E2
10	Clinicaltrials.gov	NCT00012805	Effectiveness and Cost Impact of a Telecommunications System in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012805	E2
11	Clinicaltrials.gov	NCT00013156	Cost-Effectiveness of Lung Volume Reduction Surgery	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013156	E5
12	Clinicaltrials.gov	NCT00034112	Efficacy of Osteopathic Manipulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034112	E5
13	Clinicaltrials.gov	NCT00035828	A Blinded Study Comparing the Safety and Efficacy of a Fully Human Anti-IL8 Monoclonal Antibody (ABX-IL8) to Placebo in Patients With Chronic Bronchitis and COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035828	E2
14	Clinicaltrials.gov	NCT00037973	Effect of Ventilation-Feedback Training on Exercise Performance in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037973	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
15	Clinicaltrials.gov	NCT00042718	A Study of the Effectiveness and Safety of High Dose, Short-course Levofloxacin in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation (Worsening) of Chronic Bronchitis.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042718	E5
16	Clinicaltrials.gov	NCT00051792	Yoga for Treating Shortness of Breath in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051792	E2
17	Clinicaltrials.gov	NCT00056264	A Study of Safety and Efficacy of Infliximab (Remicade) in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00056264	E2
18	Clinicaltrials.gov	NCT00062582	Effect of Roflumilast on Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (BY217/M2-110)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062582	E2
19	Clinicaltrials.gov	NCT00063453	Supplemental Selenium and Vitamin E and Pulmonary Function	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063453	E2
20	Clinicaltrials.gov	NCT00064402	Determine the Safety and Efficacy of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064402	E5
21	Clinicaltrials.gov	NCT00064415	To Evaluate the Long-term Safety of (R,R)-Formoterol in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064415	E4
22	Clinicaltrials.gov	NCT00067756	4-PBA: Will it Increase the Level of Alpha 1-Antitrypsin(AAT) in Persons With AAT Deficiency?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067756	E5
23	Clinicaltrials.gov	NCT00076089	OPUS Study: Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (BY217/M2-111)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076089	E2
24	Clinicaltrials.gov	NCT00094562	A Fish Oil Supplement to Maintain Body Weight in Patients With Disease-Related Weight Loss	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094562	E5
25	Clinicaltrials.gov	NCT00097773	Comparison of Two Treatment Regimens to Reduce PA Infection in Children With Cystic Fibrosis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097773	E1
26	Clinicaltrials.gov	NCT00098228	Dose-Ranging Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098228	E5
27	Clinicaltrials.gov	NCT00103922	Study In Subjects With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103922	E2
28	Clinicaltrials.gov	NCT00104637	Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104637	E5
29	Clinicaltrials.gov	NCT00105183	EZ-2053 in the Prophylaxis of Acute Pulmonary Allograft Rejection	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105183	E2
30	Clinicaltrials.gov	NCT00105846	An Evaluation of Home-Based Telemedicine Services	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105846	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
31	Clinicaltrials.gov	NCT00106821	Efficacy of Tiotropium in Patients of African Descent With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106821	E5
32	Clinicaltrials.gov	NCT00108823	The HERO-study: Effects of Roflumilast in Patients With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) (BY217/M2-121)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108823	E2
33	Clinicaltrials.gov	NCT00114426	Effects of NIMV on the Health Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114426	E5
34	Clinicaltrials.gov	NCT00115492	AdvairÂ® DISKUSÂ® Versus SereventÂ® DISKUSÂ® For Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115492	E4
35	Clinicaltrials.gov	NCT00117182	Aridol Challenge as a Tool to Predict Treatment Response to Inhaled Corticosteroids in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117182	E5
36	Clinicaltrials.gov	NCT00120978	Can Advair and Flovent Reduce Systemic Inflammation Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)? A Multi-Center Randomized Controlled Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120978	E2
37	Clinicaltrials.gov	NCT00122434	Dose Finding Study in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122434	E5
38	Clinicaltrials.gov	NCT00122694	Modification of Chronic Inflammation by Inhaled Carbon Monoxide in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122694	E5
39	Clinicaltrials.gov	NCT00128440	High Dose Trial in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128440	E5
40	Clinicaltrials.gov	NCT00129584	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584	E2
41	Clinicaltrials.gov	NCT00129831	Study to Assess the Safety and Tolerability of Incremental Doses of QAB149 in Adults With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129831	E5
42	Clinicaltrials.gov	NCT00132236	Nurse Smoking Cessation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Nicotine Replacement Therapy (NRT) and Behavioral Support	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132236	E2
43	Clinicaltrials.gov	NCT00132730	An Investigational Drug Study In Patients With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132730	E5
44	Clinicaltrials.gov	NCT00132860	Prophylactic i»¿Antibiotic Treatment of Patients With Chronic Obstructive Lung Disease (COLD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132860	E2
45	Clinicaltrials.gov	NCT00132938	PERSPECTIVE: Telithromycin - Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132938	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
46	Clinicaltrials.gov	NCT00132951	KEYS: Study Comparing Clinical Health Outcomes of Telithromycin Versus Azithromycin in Outpatients With Community-acquired Lower Respiratory Tract Infections	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132951	E2
47	Clinicaltrials.gov	NCT00135538	The Additional Value of Noninvasive Ventilation Next to Rehabilitation in Hypercapnic COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135538	E2
48	Clinicaltrials.gov	NCT00137956	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) Cost-effectiveness Sub-Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137956	E2
49	Clinicaltrials.gov	NCT00138671	A One Year Clinical Trial Assessing the Usefulness and Safety of Inhaled Insulin in Diabetics With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138671	E2
50	Clinicaltrials.gov	NCT00144196	12 Week Efficacy of Tiotropium(S Versus Placebo in Patients With Mild COPD According to Swedish Guidelines (SPIRIMILD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144196	E5
51	Clinicaltrials.gov	NCT00144326	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 12 Week Trial to Evaluate the Effect of Tiotropium Inhalation Capsules (Spiriva) on the Magnitude of Exercise, Measured Using an Accelerometer, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144326	E5
52	Clinicaltrials.gov	NCT00144859	Safety And Anti-Inflammatory Effect Of SB681323 In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144859	E5
53	Clinicaltrials.gov	NCT00144911	Advair® DISKUS® (Fluticasone Propionate/Salmeterol) Versus Serevent® DISKUS® (Salmeterol) For The Treatment Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144911	E4
54	Clinicaltrials.gov	NCT00145548	Pilot Study of the Spiration IBVâ,ç System	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145548	E5
55	Clinicaltrials.gov	NCT00147667	Effects of Long Term Macrolide Antibiotic Therapy in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147667	E2
56	Clinicaltrials.gov	NCT00152984	12-Week Tiotropium 18?g q.d. in Patients With COPD and a Concomitant Diagnosis of Asthma for Safety and Efficacy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152984	E5
57	Clinicaltrials.gov	NCT00153075	Flow Rate Effect Respimat Inhaler Versus a Metered Dose Inhaler Using Berodual in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153075	E5
58	Clinicaltrials.gov	NCT00157092	Study of the Effect of Aerosolized, Recombinant Alpha 1-Antitrypsin on Epithelial Lining Fluid Analytes in Subjects With Alpha 1-Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157092	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
59	Clinicaltrials.gov	NCT00157339	Safety and Efficacy of Inhaled Insulin in Patients With Diabetes and Asthma or COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157339	E2
60	Clinicaltrials.gov	NCT00158847	Modification Of Disease Outcome In COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158847	E2
61	Clinicaltrials.gov	NCT00159549	Long Term Effect of an Education and Training Program for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00159549	E5
62	Clinicaltrials.gov	NCT00161707	Safety Study of an Aerosolized, Recombinant Alpha 1-Antitrypsin in Subjects With Alpha 1-Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161707	E5
63	Clinicaltrials.gov	NCT00162864	A Pilot Study of Montelukast Sodium (Singulair) in Older Adults With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162864	E5
64	Clinicaltrials.gov	NCT00163098	A Study of UK-369,003 on the Safety and Efficacy in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00163098	E2
65	Clinicaltrials.gov	NCT00170222	Placebo Versus Antibiotics in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00170222	E2
66	Clinicaltrials.gov	NCT00175565	Inhaled Steroid Reduces Systemic Inflammation in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175565	E2
67	Clinicaltrials.gov	NCT00181207	Airway Clearance for Prevention of COPD Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181207	E2
68	Clinicaltrials.gov	NCT00181272	Macrolides to Prevent Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181272	E5
69	Clinicaltrials.gov	NCT00181285	Chest Wall Oscillation for Asthma and COPD Exacerbations Trial (COAT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181285	E2
70	Clinicaltrials.gov	NCT00184977	COPD on Primary Care Treatment (COOPT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184977	E2
71	Clinicaltrials.gov	NCT00186706	Selenium Supplementation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186706	E5
72	Clinicaltrials.gov	NCT00190437	ANTEAB: a Study of Early Antibiotherapy in the ICU Management of Acute Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00190437	E5
73	Clinicaltrials.gov	NCT00202150	Primary Care Management/Action Plans for Advanced Chronic Diseases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202150	E2
74	Clinicaltrials.gov	NCT00202176	Effects of Bronchodilators in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202176	E5
75	Clinicaltrials.gov	NCT00202189	Effects of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202189	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
76	Clinicaltrials.gov	NCT00205647	Study of Expectorant Activity of Oral N-Acetylcystein (NAC) in Patients With Stable Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205647	E2
77	Clinicaltrials.gov	NCT00205907	Israeli 10 mL Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 1/2 Emphysema Study - Initial Formulation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205907	E5
78	Clinicaltrials.gov	NCT00205920	Netherlands 10 mL Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 1/2 Emphysema Study - Initial Formulation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205920	E5
79	Clinicaltrials.gov	NCT00207337	Exhale (R) Stent for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207337	E5
80	Clinicaltrials.gov	NCT00215384	Study in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215384	E5
81	Clinicaltrials.gov	NCT00215423	Study in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215423	E5
82	Clinicaltrials.gov	NCT00215436	A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate in the Treatment of Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215436	E5
83	Clinicaltrials.gov	NCT00219622	A Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of a Tofimilast in Adult Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219622	E5
84	Clinicaltrials.gov	NCT00219648	Two-Stage Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Treatment With PEP03 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219648	E5
85	Clinicaltrials.gov	NCT00230984	IRAD2 : Patients With Respiratory Failure at Home	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00230984	E2
86	Clinicaltrials.gov	NCT00232674	Efficacy Study of the Effect of Budesonide on Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232674	E2
87	Clinicaltrials.gov	NCT00238836	Anticipatory & Preventive Team Care (APTCare): At Risk Patients of Family Health Networks	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238836	E2
88	Clinicaltrials.gov	NCT00239278	Budesonide / Formoterol in Treatment of Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239278	E2
89	Clinicaltrials.gov	NCT00239408	Spiriva (Tiotropium Bromide) Assessment of FEV1 - (SAFE-Portugal).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239408	E5
90	Clinicaltrials.gov	NCT00239421	A Six-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium Plus Formoterol to Salmeterol Plus Fluticasone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239421	E5
91	Clinicaltrials.gov	NCT00239434	A Comparison of 18g of Tiotropium Inhalation Capsules Once Daily and Atrovent Metered Dose Inhaler (2 Puffs of 20g, 4 Times Daily) in a Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239434	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
92	Clinicaltrials.gov	NCT00239447	Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium Inhalation Solution (RespiMat Inhaler) and Spiriva HandiHaler in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239447	E5
93	Clinicaltrials.gov	NCT00239460	Efficacy and Safety (Including 24-hour Holter Monitoring) of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239460	E5
94	Clinicaltrials.gov	NCT00239473	12 Week Comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium / RespiMat, Placebo and Ipratropium MDI in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239473	E5
95	Clinicaltrials.gov	NCT00239499	Pilot Study Comparing Tiotropium (Spiriva) to Salmeterol (Serevent) Plus Fluticasone (Flixotide) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239499	E5
96	Clinicaltrials.gov	NCT00240435	12 Week Comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium / RespiMat, Placebo and Ipratropium MDI in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240435	E5
97	Clinicaltrials.gov	NCT00241631	Enhancement of in vitro GC Function in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241631	E2
98	Clinicaltrials.gov	NCT00241865	Effects of Selenium and Vitamin E Supplements on Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241865	E2
99	Clinicaltrials.gov	NCT00242294	Efficacy and Safety of Roflumilast in Japanese Patients Older Than 40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (APTA-2217-06)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242294	E1
100	Clinicaltrials.gov	NCT00242320	Efficacy and Safety of Oral Roflumilast Taken Once Daily in Patients Older Than 40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (BY217/M2-119)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242320	E5
101	Clinicaltrials.gov	NCT00242333	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Different AD 237 Doses in Adults With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242333	E5
102	Clinicaltrials.gov	NCT00244192	Effects of Infliximab (Remicade) on Fat Free Mass in Patients With Moderate to Severe COPD Suffering From Cachexia	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244192	E2
103	Clinicaltrials.gov	NCT00245453	Outpatient Registry Trial of Respiratory Tract Infections in Adults	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245453	E2
104	Clinicaltrials.gov	NCT00245661	Effects of Temazepam in Patients With Chronic Pulmonary Obstructive Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245661	E5
105	Clinicaltrials.gov	NCT00246935	Long-term Study of Safety and Efficacy of Roflumilast in Japanese Patients Older Than 40 Years With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (APTA-2217-08)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246935	E1

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
106	Clinicaltrials.gov	NCT00254566	A Trial To Evaluate Two Antibiotics For The Treatment Of Acute Exacerbation Of Chronic Bronchitis (AECB)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254566	E5
107	Clinicaltrials.gov	NCT00255983	A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Faropenem Medoxomil In the Treatment of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255983	E5
108	Clinicaltrials.gov	NCT00257140	A Study of the Safety and Effectiveness of Levofloxacin Compared With Cefaclor in the Treatment of Adults With Chronic Bronchitis Experiencing Rapid Onset of Worsening of Symptoms Caused by Bacteria	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257140	E5
109	Clinicaltrials.gov	NCT00259779	Comparison Between SymbicortÂ® and Prednisolone in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00259779	E2
110	Clinicaltrials.gov	NCT00260598	LIFE-Lung Bronchoscopy in Patients at Risk for Developing Lung Cancer	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260598	E5
111	Clinicaltrials.gov	NCT00261833	Zemaira in Subjects With Emphysema Due to Alpha1-Proteinase Inhibitor (API) Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261833	E1
112	Clinicaltrials.gov	NCT00262613	Sodium Pyruvate Therapy in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262613	E5
113	Clinicaltrials.gov	NCT00263874	Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of UK-500,001 in Adult Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263874	E2
114	Clinicaltrials.gov	NCT00263887	Alpha-1-Antitrypsin (AAT) To Treat Emphysema In AAT-Deficient Patients (EXACTLE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263887	E1
115	Clinicaltrials.gov	NCT00267917	Evaluation of the Respimat Inhaler vs. a HFA MDI Using Berodual in Patients With COPD With Poor MDI Technique.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267917	E5
116	Clinicaltrials.gov	NCT00268177	Airway Inflammation In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268177	E5
117	Clinicaltrials.gov	NCT00268216	Survival Of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268216	E4
118	Clinicaltrials.gov	NCT00268866	Danish Quality Assurance Project on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Outpatient Lung Clinics	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268866	E5
119	Clinicaltrials.gov	NCT00269087	GW815SF For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronic Bronchitis, Emphysema)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00269087	E5
120	Clinicaltrials.gov	NCT00269126	Clinical Evaluation Of GW815SF For Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronic Bronchitis, Emphysema)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00269126	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
121	Clinicaltrials.gov	NCT00269932	A Study of the Safety and Effectiveness of Oral Levofloxacin Compared With Cefuroxime Axetil in the Treatment of Adults With Persistent Bronchitis Experiencing Rapid Onset of Severe Worsening of Symptoms Caused by Bacteria	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00269932	E2
122	Clinicaltrials.gov	NCT00274027	Mechanisms of Dyspnea Relief During Exercise in COPD Patients Following Treatment With Tiotropium (Spiriva)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274027	E5
123	Clinicaltrials.gov	NCT00274040	Comparison of Tiotropium and Ipratropium in a Double-Blind, Double-dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274040	E5
124	Clinicaltrials.gov	NCT00274066	Acute Bronchodilator Response of a Single Dose of Atrovent or Berotec on Top of Pharmacodynamic Steady State of Spiriva	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274066	E5
125	Clinicaltrials.gov	NCT00274079	SPIRIVA in Usual Care	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274079	E5
126	Clinicaltrials.gov	NCT00274092	Tiotropium Inhalation Capsules and Atrovent MDI Comparison Trial in Taiwan	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274092	E5
127	Clinicaltrials.gov	NCT00274508	Effect of Tiotropium (Spiriva) on Exercise Tolerance in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274508	E5
128	Clinicaltrials.gov	NCT00274534	A Comparison of the Effects of Tiotropium Inhalation qd and Salmeterol Inhalation Bid on Arterial Blood Gases.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274534	E5
129	Clinicaltrials.gov	NCT00274560	A Multiple Dose Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274560	E5
130	Clinicaltrials.gov	NCT00274573	Effects of Once Daily Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Different Severity	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274573	E5
131	Clinicaltrials.gov	NCT00280371	A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate 20 Mcg/0.5 mL in the Treatment of Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280371	E5
132	Clinicaltrials.gov	NCT00281567	Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium Inhalation Solution (Respimat Inhaler) and Spiriva HandiHaler in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281567	E5
133	Clinicaltrials.gov	NCT00285012	Smoking Cessation in Subjects With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285012	E2
134	Clinicaltrials.gov	NCT00288223	Telithromycin in Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288223	E5
135	Clinicaltrials.gov	NCT00288548	Metoprolol and Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288548	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
136	Clinicaltrials.gov	NCT00288964	Use of the Hattler Respiratory Assist Catheter in Severe Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288964	E5
137	Clinicaltrials.gov	NCT00291408	Effect of Symbicort on HAT and HDAC in Sputum Macrophages of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291408	E2
138	Clinicaltrials.gov	NCT00291460	Inspiratory Muscle Training in Hypercapnic COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291460	E5
139	Clinicaltrials.gov	NCT00292448	A Randomised, Double-blind, Crossover Study of Ba679BR Respimat in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292448	E5
140	Clinicaltrials.gov	NCT00292838	Relative Potency of Inhaled Corticosteroids	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292838	E5
141	Clinicaltrials.gov	NCT00295061	The Comparison of the Pharmacokinetic, Safety and Tolerability of Alpha-1 MP and Prolastin In Adult Alpha1-Antitrypsin Deficient Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295061	E5
142	Clinicaltrials.gov	NCT00297102	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The AURA Study (BY217/M2-124)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297102	E2
143	Clinicaltrials.gov	NCT00297115	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The HERMES Study (BY217/M2-125)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297115	E2
144	Clinicaltrials.gov	NCT00299858	Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299858	E5
145	Clinicaltrials.gov	NCT00301366	The Safety and Tolerability of Alpha-1 MP In Subjects With Alpha-1-Antitrypsin (AAT) Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301366	E5
146	Clinicaltrials.gov	NCT00308191	A Phase IIIB Study to Compare the Efficacy and Safety of Concomitant Treatment in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308191	E5
147	Clinicaltrials.gov	NCT00311961	Intravenous Versus Oral Administration of Prednisolone in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311961	E2
148	Clinicaltrials.gov	NCT00313144	Aralast alpha1-proteinase Inhibitor Surveillance Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313144	E5
149	Clinicaltrials.gov	NCT00313209	Effect of Roflumilast on Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Salmeterol: The EOS Study (BY217/M2-127)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313209	E2
150	Clinicaltrials.gov	NCT00316992	Safety of Ramelteon in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316992	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
151	Clinicaltrials.gov	NCT00319813	General Practice Quality Assurance Project. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosis and Treatment	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319813	E5
152	Clinicaltrials.gov	NCT00323024	Dose Determination Safety and Activity Study of Inhaled NX1011 to Treat Pulmonary Arterial Hypertension	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323024	E5
153	Clinicaltrials.gov	NCT00323986	Azithromycin Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Tracheostomy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323986	E2
154	Clinicaltrials.gov	NCT00325169	SERETIDE Plus Tiotropium Versus Individual Components	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00325169	E5
155	Clinicaltrials.gov	NCT00328484	Comparison of Two Programs to Encourage Physical Activity in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00328484	E2
156	Clinicaltrials.gov	NCT00331656	Comparative Study of Non-Invasive Mask Ventilation vs Cuirass Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331656	E5
157	Clinicaltrials.gov	NCT00335621	Replacement of Nebulised Ipratropium With Inhaled Tiotropium in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335621	E5
158	Clinicaltrials.gov	NCT00338507	Phase 2 Study - Erdosteine in Patients With CB/COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338507	E2
159	Clinicaltrials.gov	NCT00345774	Safety and Effectiveness of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00345774	E2
160	Clinicaltrials.gov	NCT00346749	ADVAIR DISKUS (Fluticasone Propionate/Salmeterol) Versus SEREVENT DISKUS (Salmeterol) On Inflammatory Cells And Markers In Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346749	E5
161	Clinicaltrials.gov	NCT00347139	Repeat Doses Of A New Medication (GW642444) In Asthmatic Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00347139	E5
162	Clinicaltrials.gov	NCT00351676	Capturing Outcomes of Clinical Activities Performed by a Rounding Pharmacist Practising in a Team Environment	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351676	E5
163	Clinicaltrials.gov	NCT00354354	Bronchodilators and Oxygen Kinetics With Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354354	E5
164	Clinicaltrials.gov	NCT00355342	Bone Mineral Density Study In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355342	E4
165	Clinicaltrials.gov	NCT00355732	Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Weaning From Mechanical Ventilation in Difficult to Wean Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355732	E5
166	Clinicaltrials.gov	NCT00358358	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Endpoints Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358358	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
167	Clinicaltrials.gov	NCT00358488	Study Investigating Repeat Doses Of A New Medication (GSK159797) In Asthmatic Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358488	E5
168	Clinicaltrials.gov	NCT00359788	A Trial Comparing Treatment With Tiotropium Inhalation Capsules to Combivent Inhalation Aerosol in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359788	E5
169	Clinicaltrials.gov	NCT00360464	A Trial Of Azithromycin SR For The Treatment Of Acute Bronchitis And Secondary Infection Of Chronic Respiratory Diseases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360464	E5
170	Clinicaltrials.gov	NCT00361959	SERETIDE 50/500mcg Versus Tiotropium Bromide On Exacerbation Rates In Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361959	E4
171	Clinicaltrials.gov	NCT00363428	Lung Rehabilitation in Treating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Are Undergoing Surgery for Lung Cancer	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363428	E2
172	Clinicaltrials.gov	NCT00363805	Green Tea or Polyphenon E in Preventing Lung Cancer in Former Smokers With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363805	E2
173	Clinicaltrials.gov	NCT00372112	A Study To Assess The Safety And Tolerability Of GW642444 In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372112	E5
174	Clinicaltrials.gov	NCT00373932	Real-Time Support for Exercise Persistence in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373932	E2
175	Clinicaltrials.gov	NCT00376714	Safety And Tolerability Study In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376714	E5
176	Clinicaltrials.gov	NCT00379028	Airway Clearance Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379028	E5
177	Clinicaltrials.gov	NCT00380315	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AG1321001 in Chronic Cougher	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380315	E1
178	Clinicaltrials.gov	NCT00380796	A Long-term Safety Study of Infliximab in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380796	E5
179	Clinicaltrials.gov	NCT00381147	Use of Clarithromycin in Mustard-Induced Bronchiolitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381147	E2
180	Clinicaltrials.gov	NCT00381667	Study to Assess GW642444 in Asthma Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381667	E5
181	Clinicaltrials.gov	NCT00384566	A Comparison of the Effect of Carvedilol and Metoprolol on Airways Tone in Patients With Heart Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384566	E5
182	Clinicaltrials.gov	NCT00387036	Exercise Study in Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387036	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
183	Clinicaltrials.gov	NCT00388882	Trial Comparing Treatment With Tiotropium Inhalation Capsules to Combivent® Inhalation Aerosol in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388882	E5
184	Clinicaltrials.gov	NCT00391612	EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612	E2
185	Clinicaltrials.gov	NCT00392587	A Study To Investigate The Effects Of GW856553 On Patients With COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392587	E5
186	Clinicaltrials.gov	NCT00393458	Efficacy, Safety, and Tolerability of Once Daily Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using Formoterol Twice Daily as Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393458	E4
187	Clinicaltrials.gov	NCT00394485	Tiotropium + Procaterol vs Tiotropium + Placebo in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394485	E5
188	Clinicaltrials.gov	NCT00396006	Efficacy and Safety Study of Augmentation Therapy With ARALAST Fraction IV-1 (Human Alpha 1 - Proteinase Inhibitor)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396006	E5
189	Clinicaltrials.gov	NCT00396604	Indacaterol Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler (SDDPI) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396604	E5
190	Clinicaltrials.gov	NCT00400153	Respimat® Combivent Trial in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400153	E5
191	Clinicaltrials.gov	NCT00403286	A Dose-Finding Study Evaluating Safety and Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403286	E5
192	Clinicaltrials.gov	NCT00403845	Dose Ranging Study of Indacaterol in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403845	E5
193	Clinicaltrials.gov	NCT00404261	Evaluation Of Patient Satisfaction Of Metered Dose Inhaler (MDI) With Counter In Asthmatics And Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404261	E5
194	Clinicaltrials.gov	NCT00406705	The Effect of Breathing Helium-Hyperoxia During Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406705	E5
195	Clinicaltrials.gov	NCT00411372	Shortness Of Breath Questionnaire Validation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411372	E5
196	Clinicaltrials.gov	NCT00412204	Study to Evaluate the Effects of Tiotropium Bromide on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) During Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412204	E5
197	Clinicaltrials.gov	NCT00413205	TESRA: (Treatment of Emphysema With a Gamma-Selective Retinoid Agonist)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413205	E2
198	Clinicaltrials.gov	NCT00417755	Effect of Invasive and Non Invasive Mechanical Ventilation on Feeding Delivery in COPD Elderly Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417755	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
199	Clinicaltrials.gov	NCT00418613	A Research Study of MK0633 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)(0633-009)(COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418613	E5
200	Clinicaltrials.gov	NCT00420160	Does Moderate Intensity Exercise Help Prevent Smoking Relapse Among Women?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420160	E5
201	Clinicaltrials.gov	NCT00421122	Efficacy and Safety Study of Symbicort Turbuhaler in Chinese Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421122	E1
202	Clinicaltrials.gov	NCT00422552	Effect of Indacaterol on Inspiratory Capacity and Lung Function in Patients With COPD Versus Placebo and Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422552	E5
203	Clinicaltrials.gov	NCT00422604	Safety And Efficacy Of GSK233705 Plus Salmeterol Compared With 2 Active Comparators And Placebo In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422604	E5
204	Clinicaltrials.gov	NCT00423137	Effect of BIBW 2948 BS in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423137	E5
205	Clinicaltrials.gov	NCT00424268	Effect of Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Tiotropium: The HELIOS Study (BY217/M2-128)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424268	E2
206	Clinicaltrials.gov	NCT00424528	Efficacy Safety Study of Arformoterol/Tiotropium Combination Versus Either Therapy Alone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424528	E5
207	Clinicaltrials.gov	NCT00429156	Non-invasive Ventilation Versus Sham Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429156	E2
208	Clinicaltrials.gov	NCT00430300	Safety And Efficacy Of UK-432,097 In Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430300	E5
209	Clinicaltrials.gov	NCT00430729	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ratio-Study. (BY217/M2-112)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430729	E2
210	Clinicaltrials.gov	NCT00435253	US 10 mL Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 2 Emphysema Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435253	E5
211	Clinicaltrials.gov	NCT00435760	Clinical Trial to Assess Rate of Onset of Bronchodilator Action in Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435760	E5
212	Clinicaltrials.gov	NCT00440687	Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD in Primary Care	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440687	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
213	Clinicaltrials.gov	NCT00440700	Anxiety Self-Management for ICU Patients Receiving Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440700	E1
214	Clinicaltrials.gov	NCT00441701	Study to Evaluate the Safety and Dose-Range of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Study P04592AM4)(COMPLETED)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441701	E5
215	Clinicaltrials.gov	NCT00446667	A Pilot Safety Study of Inhaled Dry Powder Mannitol in Acute Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446667	E5
216	Clinicaltrials.gov	NCT00452400	Efficacy and Safety of 4 Weeks Treatment With Inhaled BI 1744 CL in Patients With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452400	E5
217	Clinicaltrials.gov	NCT00453479	A Dose Ascending, Study To Examine The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of GSK233705B.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453479	E5
218	Clinicaltrials.gov	NCT00457951	A Study Designed to Evaluate ODSH in Subjects With Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457951	E2
219	Clinicaltrials.gov	NCT00457977	Comparing Two Pneumococcal Vaccines in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457977	E2
220	Clinicaltrials.gov	NCT00460096	Phase II/III Study of an Alpha-1 Proteinase Inhibitor (Kamada-API) in Individuals With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460096	E5
221	Clinicaltrials.gov	NCT00461162	Dyspnea Self-Management: Internet or Face-to-Face	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461162	E2
222	Clinicaltrials.gov	NCT00462540	A Crossover Study in the Treatment of Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462540	E5
223	Clinicaltrials.gov	NCT00463567	26 Week Efficacy, Safety and Tolerability Study of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463567	E4
224	Clinicaltrials.gov	NCT00463827	Effect of Statins on Asthma Control in Smokers With Asthma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463827	E5
225	Clinicaltrials.gov	NCT00464932	Vasoactive Intestinal Peptide in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464932	E5
226	Clinicaltrials.gov	NCT00465959	Study of Trosipium Chloride Inhalation Powder (TriP) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00465959	E5
227	Clinicaltrials.gov	NCT00472953	Safety of Inhaled Human Insulin in Subjects With Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472953	E2
228	Clinicaltrials.gov	NCT00473460	Intermittent Moxifloxacin Therapy For The Prevention Of Acute Exacerbations In Patients With Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473460	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
229	Clinicaltrials.gov	NCT00475007	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBVÂ® Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007	E2
230	Clinicaltrials.gov	NCT00476736	The Effect of N-Acetylcystein on Quality of Life and Air Trapping During Rest and After Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476736	E5
231	Clinicaltrials.gov	NCT00478738	A 2 Part Study Examining Doses Of GSK961081 In Healthy Volunteers And Then In COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478738	E5
232	Clinicaltrials.gov	NCT00482235	A Study of MK0359 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482235	E2
233	Clinicaltrials.gov	NCT00483743	Safety, Tolerability and PD Activity of Inhaled TPI 1020 Versus Inhaled Budesonide in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483743	E5
234	Clinicaltrials.gov	NCT00489853	Evaluation of Efficacy on Exercise Tolerance of Symbicort (Budesonide/Formoterol) Compared to Placebo and Oxis in Patients With Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489853	E5
235	Clinicaltrials.gov	NCT00491803	Sildenafil Effects on Pulmonary Haemodynamics and Gas Exchange in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491803	E5
236	Clinicaltrials.gov	NCT00493974	Zileuton to Treat Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The LEUKO Study)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493974	E5
237	Clinicaltrials.gov	NCT00495586	Effectiveness of Antibiotic Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495586	E2
238	Clinicaltrials.gov	NCT00496470	Evaluation of Efficacy and Safety of SymbicortÂ® as an add-on Treatment to SpirivaÂ® in Patients With Severe COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496470	E5
239	Clinicaltrials.gov	NCT00500318	A Study of Exercise Endurance and Lung Hyperinflation in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500318	E5
240	Clinicaltrials.gov	NCT00500526	Effects of Singing in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500526	E2
241	Clinicaltrials.gov	NCT00500864	Magnesium Loading in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500864	E5
242	Clinicaltrials.gov	NCT00501852	Efficacy and Safety of Four Doses of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), in Comparison to an Active Comparator Tiotropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501852	E5
243	Clinicaltrials.gov	NCT00507234	Study in Subjects Greater Than 40 Years of Age With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507234	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
244	Clinicaltrials.gov	NCT00507949	Study to Evaluate the Effect of Megestrol Acetate in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Loss of Weight	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507949	E5
245	Clinicaltrials.gov	NCT00510510	Safety and Tolerability of 28 Days Treatment With Glycopyrronium Bromide (NVA237) (100 or 200 µg Once a Day) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510510	E5
246	Clinicaltrials.gov	NCT00515164	US Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 2 Emphysema Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515164	E5
247	Clinicaltrials.gov	NCT00515502	Safety Study Using GSK573719 And Tiotropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515502	E5
248	Clinicaltrials.gov	NCT00515606	Noninvasive Positive Pressure Ventilation Using Helium:Oxygen Versus Air:Oxygen in Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515606	E2
249	Clinicaltrials.gov	NCT00519376	A Study To Investigate The Effect Of Inhaling A Single Dose Of GW642444M In COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519376	E5
250	Clinicaltrials.gov	NCT00520429	Transforming Psychotherapy for Chronically Ill Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520429	E5
251	Clinicaltrials.gov	NCT00523991	Trial Comparing Tiotropium Inhalation Capsules vs Placebo in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523991	E4
252	Clinicaltrials.gov	NCT00524095	Bronchiectasis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Role of Prophylaxis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00524095	E5
253	Clinicaltrials.gov	NCT00525564	Effects of Salmeterol on Walking Capacity in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525564	E5
254	Clinicaltrials.gov	NCT00527826	Influence Of Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate (50/500 µg BID) On The Course Of The Disease And Exacerbation Frequency In COPD Patients Gold Stage III And IV	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527826	E2
255	Clinicaltrials.gov	NCT00530842	Effect of Tiotropium Plus Salmeterol vs. Fluticasone/Salmeterol on Static Lung Volumes and Exercise Endurance in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530842	E5
256	Clinicaltrials.gov	NCT00531050	Safety of Exercise and High-dose Salbutamol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Receiving Therapeutic Doses of Indacaterol (QAB 149) and Salmeterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531050	E5
257	Clinicaltrials.gov	NCT00531791	Effects of Advair® in Outpatients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Acute Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531791	E2
258	Clinicaltrials.gov	NCT00532584	Effect of Steroids on Gene Expression in the Healthy Smokers Lungs	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532584	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
259	Clinicaltrials.gov	NCT00535366	Efficacy and Safety Comparison of Steroid or Placebo in Combination With Salmeterol and Tiotropium in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00535366	E5
260	Clinicaltrials.gov	NCT00538148	Telithromycin: in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adult Outpatients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538148	E5
261	Clinicaltrials.gov	NCT00542880	Evaluation of Onset of Effect in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Symbicort® Compared to Seretide®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542880	E5
262	Clinicaltrials.gov	NCT00542932	The Effects of a Home Exercise Video Programme for Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542932	E5
263	Clinicaltrials.gov	NCT00545922	Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety and Depression in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545922	E2
264	Clinicaltrials.gov	NCT00546676	Ketek in CAP / AECB in Ambulatory Adult Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546676	E5
265	Clinicaltrials.gov	NCT00549146	Treatment Of Partial Reversible Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549146	E2
266	Clinicaltrials.gov	NCT00549679	Study To Evaluate Safety And Tolerability Of GSK256066 In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549679	E5
267	Clinicaltrials.gov	NCT00557115	Early Pulmonary Rehabilitation Following Acute COPD Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557115	E2
268	Clinicaltrials.gov	NCT00557466	A Dose Ranging Trial of 4 Doses of Indacaterol Delivered Via the TWISTHALER® Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557466	E5
269	Clinicaltrials.gov	NCT00558285	Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) Compared to Placebo and to Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558285	E5
270	Clinicaltrials.gov	NCT00559910	A Phase II, Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PH-797804 In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559910	E5
271	Clinicaltrials.gov	NCT00561886	Change of Inspiratory Peak Flow in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561886	E5
272	Clinicaltrials.gov	NCT00563641	Very Early Surfactant and NCPAP for Premature Infants With RDS	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563641	E1
273	Clinicaltrials.gov	NCT00566839	Randomized Comparison of Awake Nonresectional Versus Nonawake Resectional Lung Volume Reduction Surgery	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566839	E2
274	Clinicaltrials.gov	NCT00569270	Dynamic Hyperinflation and Tiotropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569270	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
275	Clinicaltrials.gov	NCT00570544	Tiotropium Induced Bronchodilation in Lung CT Scored Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570544	E5
276	Clinicaltrials.gov	NCT00570778	Efficacy and Safety of QVA149 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570778	E5
277	Clinicaltrials.gov	NCT00571428	Efficacy Safety Study of Arformoterol QD Dosing Versus BID Dosing in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571428	E5
278	Clinicaltrials.gov	NCT00579046	Study of Erythropoietin to Treat Anemia Complicating Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579046	E5
279	Clinicaltrials.gov	NCT00581087	Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581087	E2
280	Clinicaltrials.gov	NCT00581945	Safety and Efficacy of Multiple Doses of Canakinumab (ACZ885) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581945	E2
281	Clinicaltrials.gov	NCT00583986	Reliability of a Top Mount Actuation Indicator With Levalbuterol MDI in Adult and Pediatric Subjects With Asthma or COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583986	E5
282	Clinicaltrials.gov	NCT00592033	Effect of Oxygen in Normoxaemic COPD Patients Who Desaturate During Exercise	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592033	E2
283	Clinicaltrials.gov	NCT00594009	Venovenous CO2 Removal in Patients With COPD and Acute Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594009	E2
284	Clinicaltrials.gov	NCT00600639	Non-Invasive Mechanical Ventilation in Elderly Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600639	E2
285	Clinicaltrials.gov	NCT00604500	A Patient Handling Study of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate (MF/F) Metered Dose Inhaler (MDI) With an Integrated Dose Counter in Adolescent and Adult Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Study P04703AM1)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604500	E2
286	Clinicaltrials.gov	NCT00605891	Dose Finding Study of CHF 4226 for Treating Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605891	E5
287	Clinicaltrials.gov	NCT00606684	A Study To Assess Efficacy And Safety Of Different Doses Of GW642444 In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606684	E5
288	Clinicaltrials.gov	NCT00613574	RUSSE / Russian Spiriva® Safety & Efficacy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613574	E5
289	Clinicaltrials.gov	NCT00613860	Sequential Endoscopic Lung Volume Reduction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613860	E2
290	Clinicaltrials.gov	NCT00615030	Study of Indacaterol Dosed in the Evening in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615030	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
291	Clinicaltrials.gov	NCT00615459	A Crossover Study to Determine the Effect on Lung Function of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Tiotropium as an Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615459	E5
292	Clinicaltrials.gov	NCT00620022	The Effect of Indacaterol on Exercise Endurance in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620022	E5
293	Clinicaltrials.gov	NCT00622635	A Crossover Study to Determine the 24 Hour Lung Function Profile of Indacaterol in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622635	E5
294	Clinicaltrials.gov	NCT00624286	Efficacy and Safety of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624286	E5
295	Clinicaltrials.gov	NCT00626522	Aclidinium/Formoterol Fixed Combination Dose Finding Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626522	E5
296	Clinicaltrials.gov	NCT00628225	Smoking Cessation in Patients With COPD (SMOCC) in General Practice	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628225	E2
297	Clinicaltrials.gov	NCT00628862	Evaluation of Efficacy and Safety of Formoterol in Patients With COPD Compared With Placebo in Patients in Japan, EU	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628862	E5
298	Clinicaltrials.gov	NCT00629239	Tolerability/Safety and Efficacy of Inhaled AZD4818 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629239	E5
299	Clinicaltrials.gov	NCT00630227	Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) Phase 2 Homogeneous Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630227	E5
300	Clinicaltrials.gov	NCT00633217	Advair HFA For Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633217	E5
301	Clinicaltrials.gov	NCT00633776	Perforomist Versus Foradil Evaluated by Inspiratory Capacity and High Resolution Computed Tomography (HRCT)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633776	E5
302	Clinicaltrials.gov	NCT00634413	Effect of ADC4022 Co-Administered With Budesonide on Pulmonary Inflammation in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634413	E5
303	Clinicaltrials.gov	NCT00636961	An Exploratory Study, to Assess the Effect of Repeat-dose Inhaled Indacaterol Maleate (300 µg) on Dynamic and Static Lung Hyperinflation, Subjective Breathlessness and Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636961	E5
304	Clinicaltrials.gov	NCT00639236	Effectiveness and Safety of Inhaling Hypertonic Saline in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639236	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
305	Clinicaltrials.gov	NCT00640315	Single Dose Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640315	E5
306	Clinicaltrials.gov	NCT00640484	Confirmatory Dose Finding Study of 2 Dosages of CHF 4226 pMDI (Carmoterol) in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640484	E5
307	Clinicaltrials.gov	NCT00642148	A 12 Week Study To Assess Efficacy And Safety Of GW856553 In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642148	E5
308	Clinicaltrials.gov	NCT00642447	Helium:Oxygen Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642447	E5
309	Clinicaltrials.gov	NCT00642616	Evaluate Safety of T/I on Diabetic Subjects With Mild Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642616	E2
310	Clinicaltrials.gov	NCT00644449	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial of Azithromycin SR Compared With Levofloxacin for the Treatment of Acute Symptoms of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644449	E5
311	Clinicaltrials.gov	NCT00645086	Comparative Study of 5 Days of M02-472 Clarithromycin Extended-Release Tablets to 7 Days of Clarithromycin Immediate-Release Tablets for the Treatment of Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645086	E5
312	Clinicaltrials.gov	NCT00648245	Effectiveness and Safety of BIO-11006 Inhalation Solution to Treat the Overproduction of Mucus and Inflammation in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00648245	E5
313	Clinicaltrials.gov	NCT00649831	A Multicentre, Randomised, Open-Label Study To Compare The Efficacy And Safety Of Azithromycin For 5 Days With Those Of Amoxicillin-Clavulanic Acid In Patients With Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649831	E5
314	Clinicaltrials.gov	NCT00656058	Montelukast to Treat Bronchiolitis Obliterans	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656058	E5
315	Clinicaltrials.gov	NCT00656747	Moxifloxacin Versus Amoxicillin Clavulanic Acid in Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656747	E5
316	Clinicaltrials.gov	NCT00662792	Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium Daily + Salmeterol Daily or Twice Daily Versus Tiotropium Daily in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662792	E5
317	Clinicaltrials.gov	NCT00665600	Efficacy and Safety of Levalbuterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665600	E5
318	Clinicaltrials.gov	NCT00666367	Vitamin D as Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666367	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
319	Clinicaltrials.gov	NCT00667797	Costs & Outcomes of Hospitalization/Treatment With Levalbuterol & Albuterol in Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667797	E5
320	Clinicaltrials.gov	NCT00668408	LTOT in COPD Patients With Moderate Chronic Hypoxemia and Chronic Heart Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668408	E2
321	Clinicaltrials.gov	NCT00669617	Study to Determine the Onset of Action of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669617	E5
322	Clinicaltrials.gov	NCT00670007	Extension Study of Zemaira i.v. Administration in Subjects With Emphysema Due to alpha1-proteinase Inhibitor Deficiency.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670007	E1
323	Clinicaltrials.gov	NCT00671073	Study To Assess Efficacy and Safety of Oglemist in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671073	E5
324	Clinicaltrials.gov	NCT00672802	Safety of Ramelteon in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00672802	E5
325	Clinicaltrials.gov	NCT00673478	Tiotropium and Salmeterol PK Study in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673478	E5
326	Clinicaltrials.gov	NCT00674817	An Investigation Of The Interaction Of GSK961081 With Inhaled Beta-Agonist And Anti-Muscarinic Drugs.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674817	E5
327	Clinicaltrials.gov	NCT00676052	Dose-Ranging Study Of GSK233705B In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676052	E5
328	Clinicaltrials.gov	NCT00677690	Neuromuscular Electrical Stimulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677690	E5
329	Clinicaltrials.gov	NCT00677872	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677872	E5
330	Clinicaltrials.gov	NCT00678405	Trial of a Breathlessness Intervention Service for Intractable Breathlessness	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678405	E2
331	Clinicaltrials.gov	NCT00680056	Add-on Effects of Tiotropium Over Formoterol in Exercise Tolerance on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680056	E5
332	Clinicaltrials.gov	NCT00680641	Simvastatin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680641	E5
333	Clinicaltrials.gov	NCT00683722	PROCHYMAL [®] (Human Adult Stem Cells) for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683722	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
334	Clinicaltrials.gov	NCT00684892	Safety and Feasibility Study of the Chartis System With Heterogeneous Emphysema Prior to Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684892	E2
335	Clinicaltrials.gov	NCT00685529	Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution and Racemic Formoterol in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685529	E5
336	Clinicaltrials.gov	NCT00685841	A Pivotal Study of the Safety and Effectiveness of Arformoterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685841	E5
337	Clinicaltrials.gov	NCT00687349	Improving Clinician Communication Skills (ICCS)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687349	E2
338	Clinicaltrials.gov	NCT00690482	Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690482	E5
339	Clinicaltrials.gov	NCT00690885	Interferon-alpha Treatment of Chronic Cough in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690885	E5
340	Clinicaltrials.gov	NCT00691405	A Dose Ranging Study of Arformoterol Given Once Daily Compared to Arformoterol Given Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691405	E5
341	Clinicaltrials.gov	NCT00692198	Effectiveness of Long-term Oxygen Therapy in Treating People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (The Long-term Oxygen Treatment Trial [LOTT])	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692198	E2
342	Clinicaltrials.gov	NCT00696020	Combination of Orally Inhaled BI1744Cl/Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696020	E5
343	Clinicaltrials.gov	NCT00697177	The Prevalence of Gastro-oesophageal Reflux in Chronic Lung Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697177	E5
344	Clinicaltrials.gov	NCT00698828	SUN11031 in Cachexia Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698828	E5
345	Clinicaltrials.gov	NCT00700388	Efficacy of Temporary Positive Expiratory Pressure (TPEP) in Chronic Hypersecretion	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700388	E5
346	Clinicaltrials.gov	NCT00700921	Lovastatin as a Potential Modulator of Apoptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700921	E2
347	Clinicaltrials.gov	NCT00702156	Bisoprolol in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00702156	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
348	Clinicaltrials.gov	NCT00703391	A Two Week Study to Assess the Tolerability of AZD9668 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703391	E5
349	Clinicaltrials.gov	NCT00706914	Comparison of Aclidinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706914	E5
350	Clinicaltrials.gov	NCT00711438	Pilot Randomized Controlled Trial of a Breathlessness Intervention Service for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711438	E5
351	Clinicaltrials.gov	NCT00716053	Phase 3 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Advanced Upper Lobe Predominant (ULP) Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716053	E2
352	Clinicaltrials.gov	NCT00720226	Efficacy of Losartan in Preventing Progression of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720226	E2
353	Clinicaltrials.gov	NCT00720499	Efficacy and Safety of 4 Weeks of Treatment With Orally Inhaled BI1744/Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720499	E5
354	Clinicaltrials.gov	NCT00726479	Safety and Efficacy of 4-weeks Treatment of BIBW 2948 BS in Patients With Chronic Obstructive Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726479	E5
355	Clinicaltrials.gov	NCT00730067	Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated Pulmonary Hypertension	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730067	E5
356	Clinicaltrials.gov	NCT00730301	EUROPT Clinical Trial to Study the Efficacy of One-Way Valve Implantation (New Treatment Algorithm) in Patients With Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730301	E5
357	Clinicaltrials.gov	NCT00731770	Comparing Fluticasone-Salmeterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Sleep	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731770	E5
358	Clinicaltrials.gov	NCT00731822	A Study To Assess Single Dosage Strength Of GW685698/GW642444 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731822	E5
359	Clinicaltrials.gov	NCT00732472	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Once Daily Inhaled Doses of GSK573719 Made With Magnesium Stearate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)for 7 Days	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732472	E5
360	Clinicaltrials.gov	NCT00739648	A Phase 2 Study of MP-376 to Prevent Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00739648	E2
361	Clinicaltrials.gov	NCT00742248	Formoterol Via pMDI HFA-134a Propellant or DPI in Partially Reversible Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742248	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
362	Clinicaltrials.gov	NCT00749411	Safety and Tolerability of Repeat Dosing of GSK233705/GW642444 in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749411	E5
363	Clinicaltrials.gov	NCT00754546	Effect of Bronchodilation on Cycle vs Treadmill Exercise Endurance Time in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754546	E5
364	Clinicaltrials.gov	NCT00758459	Safety/Tolerability Study With AZD1236 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758459	E5
365	Clinicaltrials.gov	NCT00758706	A Phase IIa Study Assessing the Effects of AZD1236 on Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758706	E5
366	Clinicaltrials.gov	NCT00763035	Comparison of Dobutamine and Regadenoson Stress Cardiac Magnetic Resonance (MR)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00763035	E5
367	Clinicaltrials.gov	NCT00764556	Phase II Study of Safety and Feasibility of Intensive Blood Glucose Control With Insulin on Acute Medical Wards	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764556	E5
368	Clinicaltrials.gov	NCT00766415	14729-D9831C00002- 1 Month Biopsy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766415	E5
369	Clinicaltrials.gov	NCT00773786	Effect of Brovana and Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773786	E5
370	Clinicaltrials.gov	NCT00774761	A Study Evaluating Systemic Exposure and Pharmacodynamics in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774761	E5
371	Clinicaltrials.gov	NCT00782535	Safety and Efficacy Study of Treatment With Single Doses of CHF 4226 pMDI in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782535	E5
372	Clinicaltrials.gov	NCT00783250	Bronchodilators and Respiratory Mechanics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783250	E5
373	Clinicaltrials.gov	NCT00783406	Safety, Toleration and Efficacy of Single Inhaled Doses of PF-00610355 in Chronic Obstructive Pulmonary (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783406	E5
374	Clinicaltrials.gov	NCT00784550	A 24-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ADVAIR DISKUS 250/50mcg Plus SPIRIVA HANDIHALER Versus SPIRIVA HANDIHALER Plus Placebo DISKUS in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). SPIRIVA and HANDIHALER Are Trade Marks of Boehringer Ingelheim	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784550	E4
375	Clinicaltrials.gov	NCT00789997	TNF-alpha Antagonists for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789997	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
376	Clinicaltrials.gov	NCT00791505	Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Ciprofloxacin in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Requiring Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791505	E5
377	Clinicaltrials.gov	NCT00792805	Efficacy and Safety of Indacaterol in Adults (40 Years and Above) With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792805	E4
378	Clinicaltrials.gov	NCT00794157	Confirmatory Study of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794157	E5
379	Clinicaltrials.gov	NCT00801307	Trial Comparing Effect of He/O2 to Medical Air on Pulmonary Function Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801307	E5
380	Clinicaltrials.gov	NCT00801684	ALK27-001: A Study of Trosipium Inhalation Powder (TriP) Administered to Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801684	E5
381	Clinicaltrials.gov	NCT00808288	A Study To Investigate The Safety, Toleration And Efficacy of PF00610355 In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808288	E5
382	Clinicaltrials.gov	NCT00821093	Safety and Efficacy of Indacaterol Once Daily Versus Salmeterol Twice Daily in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821093	E5
383	Clinicaltrials.gov	NCT00824382	Efficacy and Safety of 4 Weeks Treatment With Inhaled BI 1744 CL in Japanese Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824382	E5
384	Clinicaltrials.gov	NCT00825578	Use of Endobronchial Valves in Non-Upper Lobe Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825578	E5
385	Clinicaltrials.gov	NCT00826163	Innate Immune Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826163	E5
386	Clinicaltrials.gov	NCT00826683	Detection of Circulating Endothelial Progenitors Cells (EPCs) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826683	E5
387	Clinicaltrials.gov	NCT00826748	Effect of Inhaled Steroids on Gene Expression in the Lungs - 2	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00826748	E5
388	Clinicaltrials.gov	NCT00832611	Study of the Effect of the ROX AC1 on Exercise Capacity and Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832611	E5
389	Clinicaltrials.gov	NCT00835289	The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fish Oil Pilot Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835289	E2

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
390	Clinicaltrials.gov	NCT00846586	Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846586	E5
391	Clinicaltrials.gov	NCT00846768	BI 1744 CL With Respimat Once Daily Versus Twice Daily in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846768	E5
392	Clinicaltrials.gov	NCT00851370	Exploratory Study of Xolair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Elevated IgE Levels	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851370	E2
393	Clinicaltrials.gov	NCT00856193	A Study to Investigate the Bronchodilatory Effect of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856193	E5
394	Clinicaltrials.gov	NCT00857038	Doxycycline and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857038	E5
395	Clinicaltrials.gov	NCT00857766	A 16-Week Study to Evaluate the Effect of Advair DISKUS [®] , 250/50mcg on Arterial Stiffness in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857766	E5
396	Clinicaltrials.gov	NCT00860938	Predictor for an Additional Benefit of Inhaled Corticosteroid in Patients Treated With Tiotropium for COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860938	E5
397	Clinicaltrials.gov	NCT00862641	A Study of the Safety and Tolerance of Regadenoson in Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00862641	E5
398	Clinicaltrials.gov	NCT00864812	Clinical Outcomes of Tiotropium Plus Fluticasone Propionate/Salmeterol Compared With Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Korea	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864812	E1
399	Clinicaltrials.gov	NCT00868231	Efficacy of Aclidinium Bromide Administered in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868231	E5
400	Clinicaltrials.gov	NCT00871182	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled PT001 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871182	E5
401	Clinicaltrials.gov	NCT00874497	Pilot Study of Tetomilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Associated With Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874497	E2
402	Clinicaltrials.gov	NCT00876694	Confirmatory Study of Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876694	E1
403	Clinicaltrials.gov	NCT00877383	Efficacy and Safety of Indacaterol Plus Tiotropium Versus Tiotropium Alone in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877383	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
404	Clinicaltrials.gov	NCT00880490	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled PT005 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880490	E5
405	Clinicaltrials.gov	NCT00883584	IMD-1041 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Proof of Concept (POC) Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883584	E2
406	Clinicaltrials.gov	NCT00891462	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide for Treatment of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-33)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891462	E5
407	Clinicaltrials.gov	NCT00900731	A Study to Compare the Lung Effect of Indacaterol and Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900731	E5
408	Clinicaltrials.gov	NCT00909779	Safety Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909779	E2
409	Clinicaltrials.gov	NCT00911651	Study to Assess the Effect of Salbutamol and Ipratropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911651	E5
410	Clinicaltrials.gov	NCT00914264	The Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Overlap Syndrome	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914264	E5
411	Clinicaltrials.gov	NCT00914810	Effect of Supplemental Vitamin D on Skeletal Muscle Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914810	E5
412	Clinicaltrials.gov	NCT00917150	To Investigate the Efficacy and Safety of OPC-6535 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917150	E2
413	Clinicaltrials.gov	NCT00920127	Treatment With AKL1 in Obstructive Airways Disease (The TAKL Study)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920127	E5
414	Clinicaltrials.gov	NCT00921921	Does Extra-fine Hydrofluoroalkane-beclomethasone Dipropionate (HFA-BDP) Suppress Small Airways Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00921921	E5
415	Clinicaltrials.gov	NCT00925171	Maintenance Schedules Following Pulmonary Rehabilitation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925171	E2
416	Clinicaltrials.gov	NCT00928746	Actuation Indicator Trial in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928746	E5
417	Clinicaltrials.gov	NCT00929708	Efficacy of AZD3199 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929708	E5
418	Clinicaltrials.gov	NCT00929734	Effect of Rosuvastatin Therapy in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929734	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
419	Clinicaltrials.gov	NCT00931385	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931385	E5
420	Clinicaltrials.gov	NCT00932646	Characterisation of 24-hour FEV1-time Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932646	E5
421	Clinicaltrials.gov	NCT00935181	Respiratory Muscle Stretching in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935181	E5
422	Clinicaltrials.gov	NCT00939211	The Study Will Evaluate the Effect of AZD9164 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939211	E5
423	Clinicaltrials.gov	NCT00949975	A Dose Range Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AZD9668 Administered Orally at Three Dose Levels to Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment With Tiotropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949975	E5
424	Clinicaltrials.gov	NCT00950807	GSK573719 Dose Ranging Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950807	E5
425	Clinicaltrials.gov	NCT00951782	Deep High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Smoking Cessation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951782	E2
426	Clinicaltrials.gov	NCT00952861	Antibiotics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952861	E5
427	Clinicaltrials.gov	NCT00962455	Feedback Reports and e-Learning in Primary Care Spirometry	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962455	E2
428	Clinicaltrials.gov	NCT00962481	Study to Evaluate the Effect of Bimosiamose on Ozone Induced Sputum Neutrophilia	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962481	E5
429	Clinicaltrials.gov	NCT00969605	Adaptive Support Ventilation in the Weaning of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969605	E2
430	Clinicaltrials.gov	NCT00969904	Pilot Study to Assess the Effect of High Dose N-acetylcysteine (NAC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969904	E5
431	Clinicaltrials.gov	NCT00970268	Long-term Extension Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Aclidinium Bromide in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-36)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970268	E4
432	Clinicaltrials.gov	NCT00972140	Formoterol-HFA 3-month Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972140	E5
433	Clinicaltrials.gov	NCT00974142	Oral Cyclosporine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974142	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
434	Clinicaltrials.gov	NCT00974246	The Effect on Depressive Symptoms in ECF Residents With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974246	E5
435	Clinicaltrials.gov	NCT00974805	An Investigation of the Mechanism of Action of Seretide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974805	E5
436	Clinicaltrials.gov	NCT00975195	Inhaled Corticosteroid Withdrawal in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975195	E2
437	Clinicaltrials.gov	NCT00977873	Trial of Vitamin D Supplementation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977873	E2
438	Clinicaltrials.gov	NCT00982891	Palliation of Dyspnea in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982891	E5
439	Clinicaltrials.gov	NCT00984659	Validation of a New Shortness of Breath With Daily Activities Questionnaire in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984659	E5
440	Clinicaltrials.gov	NCT00990132	Study of the Efficacy of Home Mechanical Ventilation Post Acute Hypercapnic Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990132	E2
441	Clinicaltrials.gov	NCT00992680	A Pilot Study to Evaluate the ROX Anastomotic Coupler System in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992680	E5
442	Clinicaltrials.gov	NCT00993707	Safety Study of CTX-100 Inhalation Solution (Formerly ETX-100)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993707	E5
443	Clinicaltrials.gov	NCT00994552	Comparison of Pressure Support and Pressure Control Ventilation in Chronic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994552	E5
444	Clinicaltrials.gov	NCT00995475	A Proof of Concept Study to Evaluate the Dose Response for the Systemic Benefit Risk Ratio of Inhaled Fluticasone Propionate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995475	E5
445	Clinicaltrials.gov	NCT00995852	Unilateral Versus Bilateral Endoscopic Lung Volume Reduction A Comparative Case Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852	E5
446	Clinicaltrials.gov	NCT00996697	Differential Trough Effects of 'Triple Therapy' on Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996697	E5
447	Clinicaltrials.gov	NCT00999908	Comparison of the Effects of Indacaterol and Tiotropium on Inspiratory Capacity	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999908	E5

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

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
448	Clinicaltrials.gov	NCT01006616	Long-Term Extension Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD (P05575AM2)(MK-7123-009-0)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006616	E2
449	Clinicaltrials.gov	NCT01009099	Reducing Dynamic Hyperinflation Through Breathing Retraining	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009099	E2
450	Clinicaltrials.gov	NCT01010178	Can Airflow Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) be Reversible by Drugs?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010178	E2
451	Clinicaltrials.gov	NCT01012765	Effect of Indacaterol on Inspiratory Capacity (IC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012765	E5
452	Clinicaltrials.gov	NCT01014338	Angiotensin-converting Enzyme (ACE)-Inhibition and Mechanisms of Skeletal Muscle Weakness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014338	E5
453	Clinicaltrials.gov	NCT01019694	Combivent Respimat 1-year Safety Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019694	E2
454	Clinicaltrials.gov	NCT01023516	Efficacy and Safety of Twice Daily 60mg AZD9668 in COPD for 12 Weeks in Patients on Background Budesonide/Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023516	E5
455	Clinicaltrials.gov	NCT01030965	28-day Repeat Dose Study of GSK573719	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030965	E5
456	Clinicaltrials.gov	NCT01032304	The Efficacy and Safety of Erdosteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032304	E2
457	Clinicaltrials.gov	NCT01033487	A Study To Examine The Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of PF-03635659 In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033487	E5
458	Clinicaltrials.gov	NCT01033669	Assessment Of The Inhalation Profiles Of Four Dry Powder Inhalers In Patients With Variable Degrees Of Lung Obstruction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01033669	E5
459	Clinicaltrials.gov	NCT01037387	Effect of Noninvasive Ventilation on Physical Activity and Inflammation in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037387	E2
460	Clinicaltrials.gov	NCT01038791	Patients-ventilator Interaction During Sleep: Effect of Humidification System	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038791	E5
461	Clinicaltrials.gov	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039675	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
462	Clinicaltrials.gov	NCT01040130	Effect of Treatment BI 1744 CL (5 and 10 Mcg) Versus Placebo on Exercise Endurance Time During Constant Work Rate Cycle Ergometry I	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040130	E5
463	Clinicaltrials.gov	NCT01040403	Determining Optimal Free Dose Combination of Tiotropium Bromide and BI 1744 CL in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040403	E5
464	Clinicaltrials.gov	NCT01040689	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040689	E5
465	Clinicaltrials.gov	NCT01040728	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Tiotropium Bromide in Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040728	E5
466	Clinicaltrials.gov	NCT01040793	Effect of Treatment BI 1744 CL (5 and 10 Mcg) Versus Placebo on Exercise Endurance Time During Constant Work Rate Cycle Ergometry II	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040793	E5
467	Clinicaltrials.gov	NCT01043601	Efficacy and Safety of Two Doses of Formoterol Fumarate MDI (PT005) in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compared to Foradil® Aerolizer® as an Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01043601	E5
468	Clinicaltrials.gov	NCT01044459	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Aclidinium Bromide in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-35)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044459	E4
469	Clinicaltrials.gov	NCT01044927	Advanced eHealth for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Colorado	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044927	E2
470	Clinicaltrials.gov	NCT01045161	To Assess the Long-term Safety, Efficacy and Tolerability of Inhaled Aclidinium Bromide in the Treatment of Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045161	E4
471	Clinicaltrials.gov	NCT01045213	Integrated Care Program for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045213	E5
472	Clinicaltrials.gov	NCT01047553	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Formoterol in a Daily Dose of 18 µg (9 µg Twice Daily) in Japanese Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047553	E1
473	Clinicaltrials.gov	NCT01048333	Evaluate Onset of Effect in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Formoterol Turbuhaler®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048333	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
474	Clinicaltrials.gov	NCT01049360	Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049360	E5
475	Clinicaltrials.gov	NCT01051258	AeriSeal System for Lung Volume Reduction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051258	E5
476	Clinicaltrials.gov	NCT01053988	A 6-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053988	E4
477	Clinicaltrials.gov	NCT01054170	Effect on Structural Changes in Airways, Measured by MSCT, of Twice Daily 60mg AZD9668 for 12 Weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054170	E5
478	Clinicaltrials.gov	NCT01054339	Safety & Efficacy Study of rAAV1-CB-hAAT for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054339	E5
479	Clinicaltrials.gov	NCT01054885	Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054885	E4
480	Clinicaltrials.gov	NCT01055405	Study of Sildenafil Effects in Combination With Rehabilitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Associated Pulmonary Hypertension	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055405	E5
481	Clinicaltrials.gov	NCT01056081	Inspiratory Muscle Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056081	E5
482	Clinicaltrials.gov	NCT01057797	Nurse Managed Upper Body Strength Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057797	E2
483	Clinicaltrials.gov	NCT01058213	Nurse Managed Sequential Strength Training and Bicycle Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058213	E5
484	Clinicaltrials.gov	NCT01058486	Multicomponent Intervention to Decrease Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Related Hospitalizations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058486	E2
485	Clinicaltrials.gov	NCT01061671	Simvastatin Therapy for Moderate and Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01061671	E2
486	Clinicaltrials.gov	NCT01061970	Efficacy and Safety of Fispemifene in the Treatment of Hypogonadal Men With Chronic Obstructive Pulmonary Disease That Are on Oral Glucocorticoid Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01061970	E5
487	Clinicaltrials.gov	NCT01068600	Comparison of Efficacy of Indacaterol Versus Placebo Over 12 Weeks	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068600	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
488	Clinicaltrials.gov	NCT01068613	Safety and Efficacy of Multiple Doses of QAX028 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068613	E5
489	Clinicaltrials.gov	NCT01069289	Efficacy and Safety Study of Symbicort® Turbuhaler® Versus Oxis® Turbuhaler® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069289	E5
490	Clinicaltrials.gov	NCT01070784	A Safety and Efficacy Study of Symbicort Turbuhaler Compared With Standard Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment in Japan	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070784	E1
491	Clinicaltrials.gov	NCT01071161	The Effect of Azithromycin in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Productive Cough	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071161	E2
492	Clinicaltrials.gov	NCT01072149	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic (PK), and Pharmacodynamic (PD) Profiles of 3 Doses of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder at the End of a 28-day Treatment Period in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Compared to Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072149	E5
493	Clinicaltrials.gov	NCT01072396	Effects of Tiotropium on Breathing Capacity and Exercise Limitation in Early Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072396	E5
494	Clinicaltrials.gov	NCT01072448	12-week Efficacy of Indacaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072448	E5
495	Clinicaltrials.gov	NCT01078623	Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078623	E5
496	Clinicaltrials.gov	NCT01085045	Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of PT001, PT003, and PT005 Following Chronic Dosing (7 Days) in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085045	E5
497	Clinicaltrials.gov	NCT01089127	Efficacy and Safety of Different Doses of Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089127	E5
498	Clinicaltrials.gov	NCT01091493	Utility of Antibiotic Treatment in Non-purulent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Double Blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial of Security and Efficacy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091493	E2
499	Clinicaltrials.gov	NCT01107613	The Role of Opinion Leaders in Enhancing Evidence-based Care After Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Emergency Department (ED) Visits	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107613	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
500	Clinicaltrials.gov	NCT01108913	Study to Evaluate Safety and Efficacy of Inhaled Bimosiamose for the Treatment of Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108913	E5
501	Clinicaltrials.gov	NCT01109160	Study of Azithromycin for Lymphocytic Bronchiolitis/Bronchitis After Lung Transplantation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109160	E5
502	Clinicaltrials.gov	NCT01110200	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Post-hospitalization Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110200	E4
503	Clinicaltrials.gov	NCT01113593	A Study Characterizing Pharmacodynamic Profiles in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113593	E5
504	Clinicaltrials.gov	NCT01116063	Inhaled Iloprost for Disproportionate Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116063	E2
505	Clinicaltrials.gov	NCT01119937	Long Term Safety and Tolerability of NVA237 Versus Tiotropium in Japanese Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119937	E1
506	Clinicaltrials.gov	NCT01119950	Efficacy and Safety of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119950	E5
507	Clinicaltrials.gov	NCT01120093	Efficacy and Safety of Three Doses of Aclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120093	E5
508	Clinicaltrials.gov	NCT01120717	A Study to Assess the Long-term Safety of QVA149	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120717	E4
509	Clinicaltrials.gov	NCT01121016	Efficacy and Safety of add-on Montelukast to Inhaled Budesonide in the Treatment of Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121016	E2
510	Clinicaltrials.gov	NCT01123902	Effectiveness of a Hand-held Fan for Breathlessness	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123902	E2
511	Clinicaltrials.gov	NCT01124422	Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination 250/50 DISKUS in the Exercise Endurance Time in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124422	E5
512	Clinicaltrials.gov	NCT01131390	Ventilator Settings and Comfort	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131390	E5
513	Clinicaltrials.gov	NCT01131806	Comparing Treatment Efficacy With HD/MD Flu Plus Sal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131806	E2
514	Clinicaltrials.gov	NCT01135966	Resistance Training in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease (COPD): Whole Body Vibration Versus Conventional Resistance Training	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135966	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
515	Clinicaltrials.gov	NCT01136239	The Effect of High Dose N-acetylcysteine on Airtrapping and Airway Resistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136239	E2
516	Clinicaltrials.gov	NCT01136421	Magnesium Sulfate Versus Ipratropium Bromide in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136421	E2
517	Clinicaltrials.gov	NCT01140685	Analysis of Anti-inflammatory and Antioxidant Pathways in Lung Diseases by Haem Oxygenase-1 (HO-1) in Induced Sputum and Carbon Monoxide (CO) in Exhaled Air	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140685	E5
518	Clinicaltrials.gov	NCT01150383	SCOPE-Study: Salzburg Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Exercise and Oxygen Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01150383	E5
519	Clinicaltrials.gov	NCT01151202	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of "AG NPP709 Syrup"	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151202	E5
520	Clinicaltrials.gov	NCT01151306	The Effect of Statins in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151306	E5
521	Clinicaltrials.gov	NCT01151579	Effect of Nebulized Bronchodilators on Heart Rate	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151579	E5
522	Clinicaltrials.gov	NCT01153321	Investigation of the Effect of Oral Treatment With 100 mg AZD2423 in Subjects With Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153321	E2
523	Clinicaltrials.gov	NCT01154127	Effect of NVA237 on Exercise Endurance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154127	E5
524	Clinicaltrials.gov	NCT01155310	Efficacy of Helium/Oxygen Compared to Air/Oxygen in Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155310	E2
525	Clinicaltrials.gov	NCT01163786	A Proposal to Test the Efficacy and Tolerability of Bortezomib in Pulmonary Chronic GVHD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163786	E5
526	Clinicaltrials.gov	NCT01168310	A Trial to Assess the Pharmacodynamic Response in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168310	E5
527	Clinicaltrials.gov	NCT01174732	Dose-Ranging Study of A006 DPI, in Adult Asthma Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174732	E5
528	Clinicaltrials.gov	NCT01176318	Erdosteine (Erdotin) Versus Standard Care Plus Placebo on Erdosteine for Treatment of Cough in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176318	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
529	Clinicaltrials.gov	NCT01176747	Lung Deposition of the BDP/Formoterol Combination Administered Via the NEXT DPI in Healthy, Asthmatic and COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176747	E5
530	Clinicaltrials.gov	NCT01176903	Safety and Efficacy Study of Glyco pMDI After Single and Repeated Administration	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176903	E5
531	Clinicaltrials.gov	NCT01181466	AeriSeal® System for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181466	E2
532	Clinicaltrials.gov	NCT01186653	Effect on Adrenal Function of Budesonide Versus Fluticasone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186653	E5
533	Clinicaltrials.gov	NCT01189396	Escalating and Cumulative-Dose Study of Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD) and Safety of A006	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189396	E5
534	Clinicaltrials.gov	NCT01192191	A Long-term Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 in Japanese Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192191	E1
535	Clinicaltrials.gov	NCT01197469	Do Phosphodiesterase 5A Inhibitors Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Pulmonary Hypertension?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197469	E5
536	Clinicaltrials.gov	NCT01198288	Effects of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Patients With Severe or Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198288	E2
537	Clinicaltrials.gov	NCT01204034	Study to Assess the Effect of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204034	E2
538	Clinicaltrials.gov	NCT01205269	The Study Will Evaluate the Effect of AZD8683 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205269	E5
539	Clinicaltrials.gov	NCT01209715	Effect of an Inhaled Glucocorticoid-long-acting Beta Adrenergic Agonist on Endothelial Function in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209715	E5
540	Clinicaltrials.gov	NCT01213043	Safety and Pharmacokinetics of Alpha-1 Proteinase Inhibitor in Subjects With Alpha1-Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213043	E5
541	Clinicaltrials.gov	NCT01215279	AZD2423 Safety and Tolerability Study in Patients With Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215279	E5
542	Clinicaltrials.gov	NCT01217671	International Study Evaluating the Safety and Efficacy of Inhaled, Human, Alpha-1 Antitrypsin (AAT) in Alpha-1 Antitrypsin Deficient Patients With Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217671	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
543	Clinicaltrials.gov	NCT01217710	Promoting Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Through New Technology and Health Coaching	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217710	E2
544	Clinicaltrials.gov	NCT01218126	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod Tablets Administered Twice Daily Compared With Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218126	E2
545	Clinicaltrials.gov	NCT01220908	Evaluation of the PneumRx Lung Volume Reduction Coil to Treat Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220908	E2
546	Clinicaltrials.gov	NCT01222533	Tiotropium Respimat Pharmacokinetic Study in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222533	E5
547	Clinicaltrials.gov	NCT01227278	A Study to Evaluate the Effectiveness of a Drug (MEDI-563) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227278	E2
548	Clinicaltrials.gov	NCT01232894	12-week Open-label Evaluation of Efficacy and Safety of Indacaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232894	E5
549	Clinicaltrials.gov	NCT01233232	A 4 Week Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233232	E5
550	Clinicaltrials.gov	NCT01237561	Translating The GOLD COPD Guidelines Into Primary Care Practice	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237561	E2
551	Clinicaltrials.gov	NCT01241526	The COPD Patient Management European Trial (COMET)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241526	E2
552	Clinicaltrials.gov	NCT01241942	Phase 2 Study of Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs to Assess Transplant Suitability	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241942	E5
553	Clinicaltrials.gov	NCT01243788	The Efficacy and Safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate vs Atropium/Albuterol in Patients COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243788	E5
554	Clinicaltrials.gov	NCT01245569	A Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245569	E5
555	Clinicaltrials.gov	NCT01247870	Metformin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247870	E2
556	Clinicaltrials.gov	NCT01253473	Symbicort in Airway Predominant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253473	E5
557	Clinicaltrials.gov	NCT01261377	Cardiac Hemodynamics in Overlap Syndrome (COPD With Obstructive Sleep Apnea)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261377	E2
558	Clinicaltrials.gov	NCT01264978	Evaluation of Utility Quadriceps Magnetic Stimulation in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients After Hospital Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264978	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
559	Clinicaltrials.gov	NCT01266980	A Study to Assess the Effects of Repeat Doses of Fluticasone Furoate and GW642444M Combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Impairment.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266980	E5
560	Clinicaltrials.gov	NCT01270594	A Pilot Study to Evaluate a Telepharmacy Intervention to Improve Inhaler Adherence in Veterans With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270594	E2
561	Clinicaltrials.gov	NCT01272362	To Determine the Relationship Between Baseline Reversibility and the Efficacy of Indacaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272362	E5
562	Clinicaltrials.gov	NCT01273259	Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273259	E2
563	Clinicaltrials.gov	NCT01281748	Evaluation Of The Efficacy Of Corticosteroids In Patients With An Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilator Support	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281748	E2
564	Clinicaltrials.gov	NCT01285492	Long Term Safety and Tolerability of QVA149 Versus Tiotropium in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285492	E1
565	Clinicaltrials.gov	NCT01287078	Cyclosporine Inhalation Solution (CIS) in Lung Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients for the Treatment of Bronchiolitis Obliterans	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287078	E5
566	Clinicaltrials.gov	NCT01287325	Efficacy of DNK333 in Patients With COPD and Cough	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287325	E5
567	Clinicaltrials.gov	NCT01294787	Effect of QVA149 on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294787	E5
568	Clinicaltrials.gov	NCT01300442	Effects of Transcutaneous Electrical Diaphragmatic Stimulation on Respiratory Variables in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300442	E5
569	Clinicaltrials.gov	NCT01307189	Effects of Tiotropium on Walking Capacity in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307189	E5
570	Clinicaltrials.gov	NCT01313494	A Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Trial Investigating Roflumilast on Safety and Effectiveness in China, Hong Kong and Singapore:	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313494	E2
571	Clinicaltrials.gov	NCT01313676	Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol on Survival in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313676	E4
572	Clinicaltrials.gov	NCT01316913	24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316913	E4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
573	Clinicaltrials.gov	NCT01319019	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319019	E5
574	Clinicaltrials.gov	NCT01320566	A Continuation Study of the AeriSeal® System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320566	E5
575	Clinicaltrials.gov	NCT01321463	Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Taking Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate Combination	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321463	E5
576	Clinicaltrials.gov	NCT01323621	Study Evaluating the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323621	E5
577	Clinicaltrials.gov	NCT01323634	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323634	E5
578	Clinicaltrials.gov	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444.Study B	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323660	E5
579	Clinicaltrials.gov	NCT01328145	Acetylic Salicylic Acid for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328145	E5
580	Clinicaltrials.gov	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328444	E5
581	Clinicaltrials.gov	NCT01328899	Feasibility Study of PneumRx's Lung Volume Reduction Coil (LVRC)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328899	E2
582	Clinicaltrials.gov	NCT01329029	Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Fixed Combinations of Long-acting ð2-agonists (LABA) and Inhaled Glucocorticosteroid (ICS)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329029	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
583	Clinicaltrials.gov	NCT01329276	Assess Particle Deposition and Acute Effects of Symbicort [®] Forte Turbuhaler [®] in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329276	E5
584	Clinicaltrials.gov	NCT01329432	Surfactant Administration During Spontaneous Breathing	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329432	E5
585	Clinicaltrials.gov	NCT01332097	Safety & Efficacy of BCT197A2201 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Presenting With an Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332097	E5
586	Clinicaltrials.gov	NCT01335971	Broccoli Sprout Extracts Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335971	E5
587	Clinicaltrials.gov	NCT01336283	Effectiveness of Different Exercise Training Programs to the Profile of COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336283	E2
588	Clinicaltrials.gov	NCT01336608	A 24-week Arterial Stiffness Study With Fluticasone Furoate/Vilanterol in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336608	E4
589	Clinicaltrials.gov	NCT01342913	A Study to Evaluate the 24 Hour Spirometric Effect (FEV1) of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (100mcg Fluticasone Furoate (FF)/25mcg Vilanterol (VI)) Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate Inhalation Powder (50mcg Salmeterol/500mcg Fluticasone Propionate (FP))	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342913	E5
590	Clinicaltrials.gov	NCT01344135	Nutritional Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Muscle Atrophy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344135	E2
591	Clinicaltrials.gov	NCT01344655	Study to Investigate the Effect of Formoterol vs Salmeterol on Small Airways Physiological Parameters in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344655	E5
592	Clinicaltrials.gov	NCT01348555	Safety, Preliminary Pharmacokinetics and Bronchodilator Properties of V0162	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348555	E5
593	Clinicaltrials.gov	NCT01349803	PT003 MDI Cardiovascular Safety Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349803	E5
594	Clinicaltrials.gov	NCT01349816	PT003 MDI Dose Confirmation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349816	E5
595	Clinicaltrials.gov	NCT01349868	PT005 MDI Dose Ranging Versus Foradil Aerolizer Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349868	E5
596	Clinicaltrials.gov	NCT01350128	PT001 MDI Versus Atrovent Study in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350128	E5
597	Clinicaltrials.gov	NCT01351792	A Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FAIR)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351792	E5
598	Clinicaltrials.gov	NCT01353105	Evaluation and Reconditioning of Marginal Lung Donors to Transplantation by ex Vivo Lung Perfusion	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353105	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
599	Clinicaltrials.gov	NCT01353235	Oral Prednisolone in Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353235	E5
600	Clinicaltrials.gov	NCT01355809	Six-Minute Walk Test Comparing Helium/Oxygen to Nitrogen/Oxygen for COPD Rehabilitation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355809	E5
601	Clinicaltrials.gov	NCT01357460	Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema Due to alpha1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357460	E1
602	Clinicaltrials.gov	NCT01361984	Sunovion Brovana Versus Serevent Inspiratory Capacity High Resolution Computed Tomography	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361984	E5
603	Clinicaltrials.gov	NCT01363531	Clinical Trial for the Assessment of Delayed Antibiotic Treatment Strategies	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363531	E5
604	Clinicaltrials.gov	NCT01364181	The Impact of Udenafil on Exercise Capacity in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364181	E5
605	Clinicaltrials.gov	NCT01365286	HR-lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients With Obstructive Airway Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365286	E5
606	Clinicaltrials.gov	NCT01371149	Patient -Ventilator Interaction in Chronic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371149	E2
607	Clinicaltrials.gov	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372410	E5
608	Clinicaltrials.gov	NCT01376245	A 24-week Study of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder in Subjects of Asian Ancestry With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376245	E1
609	Clinicaltrials.gov	NCT01376388	Long-term Safety Study for GSK573719/GW642444 in Japanese	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376388	E1
610	Clinicaltrials.gov	NCT01377051	Effect of Indacaterol Maleate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Lung Volume and Related Dyspnea	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377051	E5
611	Clinicaltrials.gov	NCT01377428	Efficacy of Indacaterol 150 µg Versus Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377428	E5
612	Clinicaltrials.gov	NCT01377818	Non Invasive Mechanical Ventilation Versus Respiratory Rehabilitation in Hypercapnic COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377818	E5
613	Clinicaltrials.gov	NCT01378520	Effect of Ketoconazole on Breathlessness	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378520	E5
614	Clinicaltrials.gov	NCT01379469	Carbamazepine in Severe Liver Disease Due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379469	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
615	Clinicaltrials.gov	NCT01380405	Educational Intervention for Managing Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380405	E2
616	Clinicaltrials.gov	NCT01381367	PPSV23 Pneumococcal Vaccine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381367	E2
617	Clinicaltrials.gov	NCT01382368	Acute Effect of Sildenafil on Exercise Tolerance and Functional Capacity in COPD, IPF and Post Pneumonectomy Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382368	E5
618	Clinicaltrials.gov	NCT01385696	Study Evaluating Preference, Satisfaction and Ease of Use of Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosed Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385696	E5
619	Clinicaltrials.gov	NCT01387230	Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387230	E5
620	Clinicaltrials.gov	NCT01388920	Efficacy and Safety Study of Tesamorelin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects With Muscle Wasting	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388920	E2
621	Clinicaltrials.gov	NCT01393145	Efficacy and Safety Study of Formoterol/Fluticasone and Salmeterol/Fluticasone in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393145	E2
622	Clinicaltrials.gov	NCT01395888	A Study to Compare the Impact of Fulticasone Furoate/Vilanterol vs. Tiotropium on Arterial Stiffness in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395888	E5
623	Clinicaltrials.gov	NCT01397396	Effects of Inspiratory Muscle Training in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397396	E5
624	Clinicaltrials.gov	NCT01397890	Efficacy and Tolerability of Symbicort as an add-on Treatment to Spiriva Compare With Spiriva Alone in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397890	E5
625	Clinicaltrials.gov	NCT01398072	Development of an Optimal Antibiotic Regime for Long-term Therapy in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398072	E5
626	Clinicaltrials.gov	NCT01404000	Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Iodinated Activated Charcoal	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404000	E5
627	Clinicaltrials.gov	NCT01415518	Efficacy and Tolerability Study in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415518	E5
628	Clinicaltrials.gov	NCT01416701	Vitamin D and Chronic Obstructive Lung Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416701	E2
629	Clinicaltrials.gov	NCT01420445	Safety/Tolerability and Efficacy of YHD001 in Patients With Acute and Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420445	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
630	Clinicaltrials.gov	NCT01421082	Evaluation of Physiologic Parameters to Study the Mechanism of Action of the Lung Volume Reduction Coil in Subjects With Homogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421082	E2
631	Clinicaltrials.gov	NCT01422681	Extracorporeal CO2 Removal in COPD Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422681	E2
632	Clinicaltrials.gov	NCT01423227	Benefits and Costs of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423227	E2
633	Clinicaltrials.gov	NCT01425801	Single Dose Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of LAS100977 in Asthmatic Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425801	E5
634	Clinicaltrials.gov	NCT01425814	Single Dose Study to Assess Efficacy and Safety of 4 Doses of LAS100977 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Population	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425814	E5
635	Clinicaltrials.gov	NCT01426009	Study to Investigate the Dose Response, Safety and Efficacy of Nebulized EP-101 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): GOLDEN-1 Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426009	E5
636	Clinicaltrials.gov	NCT01426581	Effectiveness of Interventions to Teach Respiratory Inhaler Technique (E-TRaIN)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426581	E2
637	Clinicaltrials.gov	NCT01427673	Continuous Positive Airway Pressure Versus Noninvasive Ventilation in Patients With Overlap Syndrome	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427673	E2
638	Clinicaltrials.gov	NCT01429844	Tacrolimus Versus Cyclosporine for Immunosuppression After Lung Transplantation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429844	E2
639	Clinicaltrials.gov	NCT01431625	Effects of Exercise Training on Systemic Inflammation an Muscle Repair According to the Obstructive Chronic Pulmonary Disease (COPD) Phenotype	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431625	E5
640	Clinicaltrials.gov	NCT01432080	Steroids, Azithromycin, Montelukast, and Symbicort (SAMS) for Viral Respiratory Tract Infection Post Allotransplant	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432080	E2
641	Clinicaltrials.gov	NCT01437540	Safety and Tolerability of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437540	E4
642	Clinicaltrials.gov	NCT01437748	Closing Volume Interpretation and Bronchodilators Effect	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437748	E5
643	Clinicaltrials.gov	NCT01437878	Effects of Ventavis in Patients With Pulmonary Hypertension (PH) Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437878	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
644	Clinicaltrials.gov	NCT01441934	SPHERIC-1. Sildenafil and Pulmonary HypERTension In COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441934	E2
645	Clinicaltrials.gov	NCT01443845	Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Treated With Fixed Dose Combinations of Long-acting β_2 -agonist (LABA) and Inhaled Corticosteroid (ICS)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443845	E2
646	Clinicaltrials.gov	NCT01448850	A Study to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448850	E2
647	Clinicaltrials.gov	NCT01449292	Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292	E2
648	Clinicaltrials.gov	NCT01452932	Muscle Training Effectiveness in the Degree of Dyspnea and Aerobic Capacity in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452932	E5
649	Clinicaltrials.gov	NCT01455129	Tiotropium In Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in China	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01455129	E1
650	Clinicaltrials.gov	NCT01456494	Teaching Use of Respiratory Inhalers (TURI)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456494	E2
651	Clinicaltrials.gov	NCT01457833	Implantation of Endobronchial Valves Versus Intrabronchial Valves in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457833	E2
652	Clinicaltrials.gov	NCT01460108	AeriSeal System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema and Collateral Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460108	E5
653	Clinicaltrials.gov	NCT01462929	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide 400 μ g Compared to Placebo and to Tiotropium Bromide in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462929	E5
654	Clinicaltrials.gov	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E2
655	Clinicaltrials.gov	NCT01464567	Spontaneous Breathing Trials Using Pressure-Support or T-Tube in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Weaning Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464567	E2
656	Clinicaltrials.gov	NCT01465906	Efficacy and Safety of Tulobuterol Patch Combined With Tiotropium Bromide for Relieving Dyspnea Symptom of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465906	E5
657	Clinicaltrials.gov	NCT01466712	Evaluate the Effects of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate Combination Therapy on Small Airways Function	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466712	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
658	Clinicaltrials.gov	NCT01467297	Ceftidoren Versus Levofloxacin in the Treatment of Patients With Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467297	E5
659	Clinicaltrials.gov	NCT01471171	Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide 400 µg BID (Twice a Day) Compared to Placebo in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471171	E5
660	Clinicaltrials.gov	NCT01473758	Effect of Roflumilast at Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473758	E5
661	Clinicaltrials.gov	NCT01475292	A Study to Investigate How Safe and Well Tolerated RV568 is in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475292	E5
662	Clinicaltrials.gov	NCT01476813	Randomized Cross Over Study to Assess Efficacy and Safety of BDP/FF and Glycopyrrolate	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476813	E5
663	Clinicaltrials.gov	NCT01480661	Evaluation With CT Scan of Possible Changes in Airways After Treatment With Daxas® in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480661	E2
664	Clinicaltrials.gov	NCT01480882	Efficacy and Safety Study of a Percussion Device to Mobilise Sputum From Respiratory Passage	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480882	E5
665	Clinicaltrials.gov	NCT01481727	Exacerbation Prevention GOLD IV COPD With Non Invasive Mechanical Ventilation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481727	E2
666	Clinicaltrials.gov	NCT01482000	Does Pulmonary Daoyin of China Give Additional Benefit Over Usual Therapy in Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease?	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482000	E5
667	Clinicaltrials.gov	NCT01483625	Tiotropium (18mcg) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Respiratory Infection	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483625	E5
668	Clinicaltrials.gov	NCT01486186	Effect of Traditional Chinese Medicine on Outcomes in Patients With Mild/Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486186	E2
669	Clinicaltrials.gov	NCT01490125	The Effect of QVA149 on Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490125	E5
670	Clinicaltrials.gov	NCT01491802	Effect of a New Combination Bronchodilator on Exercise in GOLD Stage II Moderate COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491802	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
671	Clinicaltrials.gov	NCT01494610	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic (PK and PD) Study of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Product Delivered in a Capsule-based Inhaler and in a Multi-dose Dry Powder Inhaler in Moderate Asthma Patients and Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494610	E5
672	Clinicaltrials.gov	NCT01498081	A Single-dose Study to Investigate the Effects of 3 Different Doses of Inhaled AZD2115 in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498081	E5
673	Clinicaltrials.gov	NCT01499433	Efficacy and Safety of Caspofungin for Invasive Pulmonary Aspergillosis Underlying Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499433	E5
674	Clinicaltrials.gov	NCT01499485	Treatment of Metabolic Alkalosis With Acetazolamide. Effect on the Length of Mechanical Ventilation.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499485	E5
675	Clinicaltrials.gov	NCT01509677	Trial to Assess the Anti-inflammatory Effects of Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509677	E5
676	Clinicaltrials.gov	NCT01513460	Efficacy, Tolerability and Safety of NVA237 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513460	E5
677	Clinicaltrials.gov	NCT01513655	Home Non Invasive Ventilation (NIV) Treatment for COPD-patients After a NIV-treated Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513655	E2
678	Clinicaltrials.gov	NCT01516437	A Study to Assess Immunity to Specific Microbial Antigens in Healthy Smokers and Non-smokers and in Subjects With Stable COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516437	E5
679	Clinicaltrials.gov	NCT01520740	Collateral Ventilation Effects on Response to AeriSeal System Treatment in Upper Lobe Predominant Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520740	E5
680	Clinicaltrials.gov	NCT01522092	Escitalopram in Anxiety Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522092	E2
681	Clinicaltrials.gov	NCT01523470	Withdrawal of Non-invasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523470	E5
682	Clinicaltrials.gov	NCT01525615	A Study to Determine the Effect of Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination on Exercise Endurance Time During Constant Work Load Cycle Test in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525615	E5
683	Clinicaltrials.gov	NCT01526642	Home Non-invasive Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526642	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
684	Clinicaltrials.gov	NCT01528267	Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Blood	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528267	E2
685	Clinicaltrials.gov	NCT01529632	Comparison of Safety and Efficacy of the Combination Product QVA149A Against the Concurrent Administration of the Individual Components, QAB149 and NVA237, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529632	E5
686	Clinicaltrials.gov	NCT01533922	Effect on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation of Tiotropium + Olodaterol in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533922	E5
687	Clinicaltrials.gov	NCT01533935	Effect on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation of Tiotropium + Olodaterol in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533935	E5
688	Clinicaltrials.gov	NCT01536262	Japan Long-term Safety for Tiotropium Plus Olodaterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536262	E1
689	Clinicaltrials.gov	NCT01536587	Effects of Salmeterol on Autonomic Nervous System	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536587	E5
690	Clinicaltrials.gov	NCT01539434	Behavioral Intervention to Maintain Physical Capacity and Activity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539434	E2
691	Clinicaltrials.gov	NCT01541852	Losmapimod in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Stratified by Fibrinogen.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541852	E5
692	Clinicaltrials.gov	NCT01543828	Indacaterol 75 µg Compared to Placebo, Assessing Time to Patient's Perception of Onset of Effect in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543828	E5
693	Clinicaltrials.gov	NCT01543919	Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On A Background Of Tiotropium Bromide	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543919	E5
694	Clinicaltrials.gov	NCT01551758	A Randomised Effectiveness Study Comparing Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) With Standard Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551758	E2
695	Clinicaltrials.gov	NCT01551888	Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Aclidinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551888	E5
696	Clinicaltrials.gov	NCT01551953	BEAM COPD: Breathing, Education, Awareness and Movement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551953	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
697	Clinicaltrials.gov	NCT01555099	Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD5423 in COPD Patients on a Background Therapy of Formoterol	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555099	E5
698	Clinicaltrials.gov	NCT01555593	Effect of Prolonged Decubitus on Nitric Oxide Concentration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555593	E2
699	Clinicaltrials.gov	NCT01559051	Safety and Efficacy of Adipose Derived Stem Cells for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559051	E5
700	Clinicaltrials.gov	NCT01559116	Characterization of 24-hour Lung Function Profiles of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination in Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559116	E5
701	Clinicaltrials.gov	NCT01566773	PT001 MDI Versus Spiriva® in Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01566773	E5
702	Clinicaltrials.gov	NCT01572792	Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572792	E4
703	Clinicaltrials.gov	NCT01584505	Phase II Study to Evaluate the Cardiac Safety of 2 Doses of CHF5993 Both Combined With CHF1535 BID Versus CHF1535 BID in Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584505	E5
704	Clinicaltrials.gov	NCT01587079	Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate MDI Compared With Spiriva® as An Active Control in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587079	E5
705	Clinicaltrials.gov	NCT01592656	Long-term Effects of Non-invasive Ventilation in Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592656	E5
706	Clinicaltrials.gov	NCT01595750	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Roflumilast on Endothelial Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595750	E5
707	Clinicaltrials.gov	NCT01599871	Low-dose Theophylline as Anti-inflammatory Enhancer in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599871	E2
708	Clinicaltrials.gov	NCT01601977	Validation of the AVAPS AE Algorithm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601977	E5
709	Clinicaltrials.gov	NCT01602523	Effect of Symbicort on Sleep Quality in Patients With Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602523	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
710	Clinicaltrials.gov	NCT01604278	Efficacy, Safety and Tolerability of the Co-administration of NVA237 Plus Indacaterol Once Daily Versus Indacaterol Once Daily in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604278	E5
711	Clinicaltrials.gov	NCT01607398	ADOAIR250 Anti-inflammatory Effects in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607398	E5
712	Clinicaltrials.gov	NCT01608490	Lung Volume Reduction Coil for Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490	E2
713	Clinicaltrials.gov	NCT01612793	Vagus Nerve Stimulation for Management of Bronchoconstriction in Patients Hospitalized With COPD Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01612793	E5
714	Clinicaltrials.gov	NCT01613326	Efficacy, Safety, and Tolerability of NVA237 Compared to Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613326	E5
715	Clinicaltrials.gov	NCT01614951	The Pulmonary Protection Trial	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614951	E2
716	Clinicaltrials.gov	NCT01615484	Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs Recovered From Non-Heart-Beating Donors to Assess Transplant Suitability	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615484	E5
717	Clinicaltrials.gov	NCT01627327	Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Once Daily in Subjects With COPD Who Have or Are At Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627327	E5
718	Clinicaltrials.gov	NCT01627639	Effectiveness of Acetazolamide for Reversal of Metabolic Alkalosis in Mechanically Ventilated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627639	E5
719	Clinicaltrials.gov	NCT01630200	Effects of ROFLUMILAST on Subclinical Atherosclerosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630200	E2
720	Clinicaltrials.gov	NCT01631019	Mobile-phone-based Home Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631019	E2
721	Clinicaltrials.gov	NCT01636076	Efficacy and Safety of QMF149 vs. Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636076	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
722	Clinicaltrials.gov	NCT01636401	Efficacy and Safety of 400 \hat{I} 4g Twice Daily of Acclidinium Bromide vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01636401	E5
723	Clinicaltrials.gov	NCT01640288	Imaging Regional Lung Defect Severity	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640288	E5
724	Clinicaltrials.gov	NCT01645358	Helmet Ventilation in Acute Hypercapnic Respiratory Failure	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645358	E2
725	Clinicaltrials.gov	NCT01645800	Effects of Lysozyme on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Randomised Placebo-Controlled Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645800	E1
726	Clinicaltrials.gov	NCT01650545	Aerosol Liposomal Cyclosporine for Chronic Rejection in Lung Transplant Recipients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650545	E2
727	Clinicaltrials.gov	NCT01651351	GLASSIA Infusion Rate Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651351	E5
728	Clinicaltrials.gov	NCT01656005	Beta Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656005	E5
729	Clinicaltrials.gov	NCT01657487	Comparing Treatment Efficacy With High and Medium Dose of Fluticasone in Combination With Salmeterol in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657487	E2
730	Clinicaltrials.gov	NCT01658020	A Study to Evaluate Efficacy and Safety Profile of Zabofloxacin Tablet 400mg and Moxifloxacin Tablet 400mg	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658020	E5
731	Clinicaltrials.gov	NCT01669174	BYM338 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Cachexia	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669174	E2
732	Clinicaltrials.gov	NCT01669421	Effect of Double Dose of Alpha 1-antitrypsin Augmentation Therapy on Lung Inflammation.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669421	E5
733	Clinicaltrials.gov	NCT01673685	Trial of Portable Oxygen Cylinders Versus Battery Powered Portable Oxygen Concentrators	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673685	E5
734	Clinicaltrials.gov	NCT01684410	Safety and Tolerability Trial of Inhaled Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Hydrophobic Chromatography Process (Alpha-1 HC) in Subjects With Cystic Fibrosis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684410	E5
735	Clinicaltrials.gov	NCT01691482	A Study to Look at Day to Day Changes in Lung Function in COPD Subjects Taking Albuterol/Salbutamol and Ipratropium	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691482	E5
736	Clinicaltrials.gov	NCT01691885	RELOVAIRÂ® Lung Deflation Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691885	E5
737	Clinicaltrials.gov	NCT01693003	Indacaterol Versus Tiotropium on Dynamic Hyperinflation in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693003	E5
738	Clinicaltrials.gov	NCT01694732	Efficacy of Varenicline on Smoking Cessation at the Acute Phase of an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694732	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
739	Clinicaltrials.gov	NCT01694771	Co-administration of Olodaterol Respimat® and Tiotropium Handihaler®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694771	E5
740	Clinicaltrials.gov	NCT01696058	Co-administration of Olodaterol Respimat® and Tiotropium Handihaler®	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696058	E5
741	Clinicaltrials.gov	NCT01697332	Functional Applications of Hyperpolarized 129Xe MRI	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697332	E2
742	Clinicaltrials.gov	NCT01699685	Swiss study for the Treatment of COPD Patients With the Free combination of indacaterol and Glycopyrroniumbromide.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01699685	E5
743	Clinicaltrials.gov	NCT01701934	Impact of Roflumilast on Visceral Adiposity and Metabolic Profile in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701934	E2
744	Clinicaltrials.gov	NCT01702363	Long-term Safety Study for GSK573719 in Japanese	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702363	E1
745	Clinicaltrials.gov	NCT01703624	Dose Ranging Study of Glycopyrronium Bromide in Patients With Moderate or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703624	E5
746	Clinicaltrials.gov	NCT01704404	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Multiple Doses of TD4208 for 7 Days in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704404	E5
747	Clinicaltrials.gov	NCT01706328	A Study to Assess the Efficacy of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 Mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 Mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706328	E5
748	Clinicaltrials.gov	NCT01706536	A Study of the Efficacy and Safety of EP-101 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706536	E5
749	Clinicaltrials.gov	NCT01708057	A Single-dose Study to Investigate the Effects of 4 Different Doses of Inhaled AZD8683 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708057	E5
750	Clinicaltrials.gov	NCT01708278	Beneficial Effects of Quercetin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708278	E5
751	Clinicaltrials.gov	NCT01709864	NVA237 Versus Placebo 12-week Efficacy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709864	E5
752	Clinicaltrials.gov	NCT01710488	Comparison Between Levofloxacin and Prulifloxacin, in Internal Medicine Patients With Acute Exacerbation of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710488	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
753	Clinicaltrials.gov	NCT01712516	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712516	E5
754	Clinicaltrials.gov	NCT01712854	Investigating the Effects of Symbicort on the Ventilatory Kinematics in Patients With Obstructive Disease With Optoelectronic Plethysmography	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712854	E5
755	Clinicaltrials.gov	NCT01715298	NVA237 BID Versus Placebo Twelve-week Efficacy Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715298	E5
756	Clinicaltrials.gov	NCT01715311	Comparison of Indacaterol With That of Placebo in 'Maintenance naïve' Patients With COPD Using Blinded Tiotropium as Active Control	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715311	E5
757	Clinicaltrials.gov	NCT01715493	Pharmacological Effect of Lysozyme for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma With Sputum Symptom	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715493	E5
758	Clinicaltrials.gov	NCT01716520	Cross-Over Study in Subjects With COPD, Evaluating Lung Function Response After Treatment With Once Daily Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716520	E5
759	Clinicaltrials.gov	NCT01718496	Morphine, Dyspnea, Exercise and COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718496	E5
760	Clinicaltrials.gov	NCT01721291	Inhaler Lung Deposition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721291	E5
761	Clinicaltrials.gov	NCT01722370	Ambulatory Oxygen Effects on Muscles in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722370	E5
762	Clinicaltrials.gov	NCT01727024	Study Evaluating Preference, Satisfaction And Correct Use Of Inhalers In COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727024	E5
763	Clinicaltrials.gov	NCT01727037	Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation (BIABI) for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727037	E5
764	Clinicaltrials.gov	NCT01727141	A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727141	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
765	Clinicaltrials.gov	NCT01728220	Dose-Confirming Study of Pulsed Inhaled Nitric Oxide in Subjects With WHO Group 3 Pulmonary Hypertension Associated With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728220	E2
766	Clinicaltrials.gov	NCT01730404	Safety, Tolerability and Efficacy of 28-day Inhaled CHF 6001 DPI in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730404	E5
767	Clinicaltrials.gov	NCT01742338	Dose of Corticosteroids in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742338	E5
768	Clinicaltrials.gov	NCT01745848	Roflumilast on Markers of Bone Metabolism and Endothelial Function in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745848	E2
769	Clinicaltrials.gov	NCT01748279	The Effects of Atorvastatin Treatment in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748279	E5
770	Clinicaltrials.gov	NCT01751113	A Randomised, Double-blind, Double Dummy, 3 Way Cross-over Study Evaluating the Effects of ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Plus Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Compared With the Individual Treatments in the Treatment of Japanese Subjects w	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751113	E5
771	Clinicaltrials.gov	NCT01760304	Changes in Cardiac Function in COPD Patients After Administration of Budesonide/Formoterol (Symbicort®) Versus Placebo	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760304	E5
772	Clinicaltrials.gov	NCT01762800	Evaluating the Control of COPD Symptoms in Patients Treated With Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Alone, ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Alone or ADOAIR 50/250mcg Plus Tiotropium Bromide 18mcg	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762800	E1
773	Clinicaltrials.gov	NCT01772134	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772134	E5
774	Clinicaltrials.gov	NCT01772147	Efficacy and Safety of the Addition of Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily to 2 Doses of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5 or 125mcg) Once-daily Over 12 Weeks.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772147	E5
775	Clinicaltrials.gov	NCT01777334	The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777334	E4
776	Clinicaltrials.gov	NCT01778062	INDacaterol eFfectiveNess In COPD Patients With Tuberculosis historY	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778062	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
777	Clinicaltrials.gov	NCT01785433	To Compare the Pharmacokinetics of Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785433	E5
778	Clinicaltrials.gov	NCT01787097	Effect of Symbicort Â® on GR in Sputum in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787097	E4
779	Clinicaltrials.gov	NCT01796730	Effects and Safety of Different Dose of Bambuterol on Chinese COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796730	E5
780	Clinicaltrials.gov	NCT01809262	Single Dose Ranging Study of BI 1744 CL (Olodaterol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809262	E5
781	Clinicaltrials.gov	NCT01817764	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol and Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817764	E5
782	Clinicaltrials.gov	NCT01822795	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Emphysema.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822795	E5
783	Clinicaltrials.gov	NCT01822899	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822899	E5
784	Clinicaltrials.gov	NCT01825122	Efficacy and Safety of Î±-adrenoceptor Inverse Agonist, Nadolol, In Smoking Cessation of Patients With Pre-existing COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01825122	E5
785	Clinicaltrials.gov	NCT01828788	Postoperative Rehabilitation After Cardiac Surgery in Patients at Risk of Respiratory Complications. Effects of a Continuous Bilateral Infusion of Ropivacaine Through Multihole Catheters	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828788	E2
786	Clinicaltrials.gov	NCT01833390	MagniXene MRI Use in Patients With Asthma and COPD to Assess Regional Lung Function by Delineating Ventilation Defects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833390	E2
787	Clinicaltrials.gov	NCT01834885	A 12 Week Study of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol (Advair) for Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834885	E5
788	Clinicaltrials.gov	NCT01837927	Efficacy of NVA237 (50 Î¼g o.d) Using Tiotropium (5Î¼g Î¼g o.d) as Active Control in COPD Patients.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837927	E4
789	Clinicaltrials.gov	NCT01842360	Evaluation of the Efficacy and Safety of MV130 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842360	E2
790	Clinicaltrials.gov	NCT01849159	Clinical Study of the Efficacy and Safety of the Application of Allogeneic Mesenchymal (Stromal) Cells of Bone Marrow, Cultured Under the Hypoxia in the Treatment of Patients With Severe Pulmonary Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849159	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
791	Clinicaltrials.gov	NCT01849341	Roflumilast Safety Administered Once a Day on Alternate Days for Two Weeks Compared to the Usual Dosage Once Daily	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849341	E5
792	Clinicaltrials.gov	NCT01851642	Lung Disease and Its Affect on the Work of White Blood Cells in the Lungs	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851642	E5
793	Clinicaltrials.gov	NCT01853787	Nitric Oxyde Concentration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients - SANOB Study	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853787	E5
794	Clinicaltrials.gov	NCT01855230	Safety, Tolerability, and Clinical Activity of ASM-024 Administered to Patients With GOLD 2 or GOLD 3 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855230	E5
795	Clinicaltrials.gov	NCT01857323	Open-Label Assessment of the Albuterol Spiromax® Dry Powder Inhaler (DPI)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857323	E5
796	Clinicaltrials.gov	NCT01860066	A 12 Week Study of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol (Advair) for Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860066	E5
797	Clinicaltrials.gov	NCT01865500	Two Different Dosages of Nebulized Steroid Versus Parenteral Steroid in the Management of COPD Exacerbations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865500	E2
798	Clinicaltrials.gov	NCT01867762	An Effectiveness and Safety Study of Inhaled JNJ 49095397 (RV568) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867762	E5
799	Clinicaltrials.gov	NCT01868009	DISKUS vs. ELLIPTA Device Preference Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868009	E5
800	Clinicaltrials.gov	NCT01869205	The Effect and Mechanism of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valve in Korean Emphysema Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869205	E1
801	Clinicaltrials.gov	NCT01879410	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol With Fluticasone Propionate/Salmeterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879410	E5
802	Clinicaltrials.gov	NCT01892488	Study to Demonstrate That Antibiotics Are Not Needed in Moderate Acute Exacerbations of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892488	E2
803	Clinicaltrials.gov	NCT01899742	The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899742	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
804	Clinicaltrials.gov	NCT01902732	Endoscopic Lung Volume Reduction After Catheter-based CV Measurement in Patients With Heterogeneous Emphysema and Complete Interlobar Fissures	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902732	E2
805	Clinicaltrials.gov	NCT01908933	Study of the AeriSeal System Treatment in Patients With Advanced Non-Upper Lobe Predominant Heterogeneous Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908933	E2
806	Clinicaltrials.gov	NCT01915784	Preference, Satisfaction and Ease of Use of Genuair® (Pressair®, ϵ) and Breezhaler® (Neohaler®, ϵ) Inhalers in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915784	E5
807	Clinicaltrials.gov	NCT01917331	Efficacy of Fixed Combination of Beclomethasone + Formoterol + Glycopyrrolate Versus Foster® in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917331	E2
808	Clinicaltrials.gov	NCT01920321	Bronchoscopic Thermal Saline Ablation (BTSA) of Emphysematous Lung. A New Emphysema Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920321	E5
809	Clinicaltrials.gov	NCT01922271	Efficacy of NVA237 Compared to Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922271	E5
810	Clinicaltrials.gov	NCT01935388	Common Canister Protocol for Inhaler Administration in Mechanically Ventilated Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935388	E5
811	Clinicaltrials.gov	NCT01939990	Safety Study of Nebivolol for COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939990	E5
812	Clinicaltrials.gov	NCT01941225	Inhaled Iloprost, Dynamic Hyperinflation, and Oxidative Stress in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941225	E5
813	Clinicaltrials.gov	NCT01942889	Antioxidants and Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942889	E2
814	Clinicaltrials.gov	NCT01943552	Ipratropium Bromide in Peri-Operative COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943552	E5
815	Clinicaltrials.gov	NCT01944033	β_2 -agonist Versus Ipratropium Bromide Associated With β_2 -agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944033	E5
816	Clinicaltrials.gov	NCT01944176	The Effects of Simvastatin on Th17 Cytokines and Th17 Polarizing Cytokine in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944176	E5
817	Clinicaltrials.gov	NCT01946620	A Study to Show That Flutiform is Well Tolerated and Effective in the Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946620	E4
818	Clinicaltrials.gov	NCT01950936	Procalcitonin To Reduce Antibiotics in Chronic Obstructive Lung Disease (ProToCOLD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950936	E5
819	Clinicaltrials.gov	NCT01951222	Bronchodilator Properties and Safety in Asthma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951222	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
820	Clinicaltrials.gov	NCT01954628	Efficacy and Safety of AQX-1125 in Unstable COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954628	E5
821	Clinicaltrials.gov	NCT01957150	Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957150	E4
822	Clinicaltrials.gov	NCT01957163	Study to Compare the Addition of Umeclidinium Bromide (UMEC) to Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI), With Placebo Plus FF/VI in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957163	E5
823	Clinicaltrials.gov	NCT01958814	Beta Agonist Nebulization in Non Invasively Ventilated COPD Patients: Safety, and Therapeutic Efficacy Range.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958814	E2
824	Clinicaltrials.gov	NCT01959516	Effect of Glycopyrronium on Morning Symptoms and Pulmonary Function in Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959516	E5
825	Clinicaltrials.gov	NCT01964352	Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OTEMTO 1)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964352	E5
826	Clinicaltrials.gov	NCT01966107	Evaluate the Effect of Acclidinium Bromide on Long-term Cardiovascular Safety and COPD Exacerbations in Patients With Moderate to Very Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966107	E4
827	Clinicaltrials.gov	NCT01966549	A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of CNTO6785 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966549	E2
828	Clinicaltrials.gov	NCT01969539	Ventilator Adapter for Combivent Respimat	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969539	E5
829	Clinicaltrials.gov	NCT01969721	Characterization of Lung Function Profile of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination Compared to Fluticasone Propionate + Salmeterol Fixed Dose Combination in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969721	E5
830	Clinicaltrials.gov	NCT01969734	Endobronchial Valves in Moderate COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969734	E5
831	Clinicaltrials.gov	NCT01972776	A Safety, Tolerability and Efficacy Study in COPD Patients With QBM076.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972776	E5
832	Clinicaltrials.gov	NCT01973998	Effects of Roflumilast in Hospitalized Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD) on Mortality and Re-hospitalization	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973998	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
833	Clinicaltrials.gov	NCT01978145	A Non-inferiority Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fluticasone Propionate/Salmeterol (FSC) 250/50 Microgram (Mcg) Through a Capsule-Based Inhaler and a Multi-Dose Inhaler Administered Twice Daily (BID) in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978145	E5
834	Clinicaltrials.gov	NCT01979926	Comparative Evaluate the Efficacy to Acute and Chronic Bronchitis	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979926	E5
835	Clinicaltrials.gov	NCT01983241	Efficacy and Safety of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process (Alpha-1 MP) in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1 Antitrypsin Deficiency (AATD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983241	E1
836	Clinicaltrials.gov	NCT01985334	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glycopyrronium or Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Fixed-dose Combination Regarding Symptoms and Health Status in Patients With Moderate COPD Switching From Treatment With Any Standard COPD Regimen	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985334	E5
837	Clinicaltrials.gov	NCT01992081	Study to Evaluate the Impact of the "PROactive Telecoaching Program" on Physical Activity in Patients With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992081	E2
838	Clinicaltrials.gov	NCT01996124	Acute Effect of Pulmonary Desufflation on Cardiac Performance in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996124	E5
839	Clinicaltrials.gov	NCT01996319	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Cross-over Study to Assess the Effects of a 3 Week Therapy Each With QVA149 Versus Placebo on Pulmonary Function and Average Physical Activity Levels in Patients With COPD.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996319	E5
840	Clinicaltrials.gov	NCT02000609	A Phase II, 5-way Cross-over Study to Evaluate the Pharmacodynamics of "Nexthaler" Dry Powder Inhaler in COPD Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000609	E5
841	Clinicaltrials.gov	NCT02001688	Phase II, Safety and ELF Study of "Kamada-API for Inhalation"	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001688	E1
842	Clinicaltrials.gov	NCT02006576	Prostaglandin Inhibition for Emphysema	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006576	E2
843	Clinicaltrials.gov	NCT02006732	Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OTEMTO 2)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006732	E5
844	Clinicaltrials.gov	NCT02007590	Aerosure and Six Minute Walk Distance in Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007590	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
845	Clinicaltrials.gov	NCT02014480	A Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium (UMEC) 62.5 Micrograms (Mcg), Vilanterol (VI) 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014480	E5
846	Clinicaltrials.gov	NCT02018432	Strategy to Improve Adherence of Roflumilast	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018432	E5
847	Clinicaltrials.gov	NCT02018549	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler DPI	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018549	E5
848	Clinicaltrials.gov	NCT02030535	Study to Evaluate the Effect on Lung Function and ECG When a Combination of Tiotropium Plus Olodaterol is Administered to Patients With COPD Either From a Single Inhaler or Each Compound is Administered After Each Other From Two Different Inhalers	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030535	E5
849	Clinicaltrials.gov	NCT02035293	Frequency of Diagnostic Symptomatic Pulmonary Embolism's in Patients Hospitalized for Clinical Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035293	E5
850	Clinicaltrials.gov	NCT02036762	STRETCH OF RESPIRATORY MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036762	E5
851	Clinicaltrials.gov	NCT02038829	A Dose-Range Finding Study of SUN-101 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038829	E5
852	Clinicaltrials.gov	NCT02039050	Evaluation of Long-Acting Muscarinic Antagonists in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039050	E5
853	Clinicaltrials.gov	NCT02040792	A 28-Day Parallel Group Study of TD-4208 in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040792	E5
854	Clinicaltrials.gov	NCT02047448	Improving Medication Adherence Through a Transitional Care Pharmacy Practice Model	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047448	E2
855	Clinicaltrials.gov	NCT02055352	Study to Evaluate Efficacy/Safety of Combination Budesonide/Indacaterol vs Fluticasone/Salmeterol in Patients With COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055352	E2
856	Clinicaltrials.gov	NCT02058459	Targeted Lung Denervation for Patients With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058459	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
857	Clinicaltrials.gov	NCT02059057	LVRC IDE Crossover Study (Crossover From IDE Trial CLN0009)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059057	E5
858	Clinicaltrials.gov	NCT02067780	Short Antibiotic Treatment Versus Duration Guided by Markers of Inflammation in the Treatment of AECOPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067780	E5
859	Clinicaltrials.gov	NCT02068456	Post Marketing Surveillance of Roflumilast in Korea	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068456	E5
860	Clinicaltrials.gov	NCT02070133	Efficacy of Simvastatin for the Treatment of COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070133	E5
861	Clinicaltrials.gov	NCT02075255	Efficacy and Safety Study of Benralizumab to Reduce OCS Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA and Chronic OCS Therapy	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075255	E1
862	Clinicaltrials.gov	NCT02075541	A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' Investigational Vaccine GSK2838504A When Administered to Patients With Persistent Airflow Obstruction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075541	E2
863	Clinicaltrials.gov	NCT02079753	Single Portable Pulse-dose-conserving Device vs. Combined Use of Stationary and Portable.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079753	E5
864	Clinicaltrials.gov	NCT02084758	Nitrate Supplementation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084758	E5
865	Clinicaltrials.gov	NCT02085161	To Evaluate the Effect of Inhaled Medication Together With Exercise and Activity Training on Exercise Capacity and Daily Activities in Patients With Chronic Lung Disease With Obstruction of Airways	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085161	E5
866	Clinicaltrials.gov	NCT02093195	Study of Bosentan in the Treatment of Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093195	E2
867	Clinicaltrials.gov	NCT02093221	Study of Human Plasma-Derived Alpha1-Proteinase Inhibitor in Subjects With New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093221	E1
868	Clinicaltrials.gov	NCT02098369	Comparative Effectiveness of a Peer-led O2 Infoline for Patients and Caregivers	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098369	E2
869	Clinicaltrials.gov	NCT02102009	Nutritional Supplementation in Adults With Chronic Respiratory Disease	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102009	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
870	Clinicaltrials.gov	NCT02103374	Evaluation of Benefit of Nebulized Bronchodilators at Home in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Very Severe Steady State	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103374	E2
871	Clinicaltrials.gov	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E2
872	Clinicaltrials.gov	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E2
873	Clinicaltrials.gov	NCT02105974	Study Evaluating the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) Compared With Vilanterol Inhalation Powder (VI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105974	E5
874	Clinicaltrials.gov	NCT02107209	Biological Lung Volume Reduction	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107209	E5
875	Clinicaltrials.gov	NCT02109172	A 7-Day Cross-over Study of QD and BID TD-4208 in COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109172	E5
876	Clinicaltrials.gov	NCT02109406	Efficacy and Safety Study of Two Dose Levels of AZD2115 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109406	E5
877	Current controlled trials	ISRCTN00075564	<u>A trial of withdrawal of nocturnal non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with chronic hypercapnic ventilatory failure previously stable on nocturnal NIPPV</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486791/	E2
878	Current controlled trials	ISRCTN00075564	<u>A trial of withdrawal of nocturnal non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with chronic hypercapnic ventilatory failure previously stable on nocturnal NIPPV</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990509/	A3
879	Current controlled trials	ISRCTN03714514	<u>Calrithromycin versus first-line antibiotics for acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2259803/	E5
880	Current controlled trials	ISRCTN10798392	<u>The effects of the use of antibiotics during acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the severity and duration of exacerbations: the ABC-trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260021/	E5
881	Current controlled trials	ISRCTN11611768	<u>Interval Exercise versus Continuous Exercise in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988877/	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
882	Current controlled trials	ISRCTN13438073	<u>A pragmatic cluster randomised controlled trial of a guideline-based educational outreach intervention to improve quality of adult respiratory care in South African primary care clinics: the PALS (Practical Approach to Lung Health in South Africa) trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990773/	E2
883	Current controlled trials	ISRCTN13825248	<u>A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of infective exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486671/	E2
884	Current controlled trials	ISRCTN13825248	<u>A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of infective exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486671/	A3
885	Current controlled trials	ISRCTN15368477	<u>Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990539/	E5
886	Current controlled trials	ISRCTN15368477	<u>Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990539/	A3
887	Current controlled trials	ISRCTN15372863	<u>Investigation into the effects of controlling rate and depth of breathing during exertion on arterial oxygen saturation and ventilation with COPD</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987541/	E2
888	Current controlled trials	ISRCTN15372863	<u>Investigation into the effects of controlling rate and depth of breathing during exertion on arterial oxygen saturation and ventilation with COPD</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484567/	A3
889	Current controlled trials	ISRCTN15645417	<u>A study of the effectiveness of individual components of a pulmonary rehabilitation programme when compared with the combined programme</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988419/	E5
890	Current controlled trials	ISRCTN15645417	<u>A study of the effectiveness of individual components of a pulmonary rehabilitation programme when compared with the combined programme</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/485379/	A3
891	Current controlled trials	ISRCTN16154048	<u>A study to test the efficacy of the Mag-Flo inhaler tuition device</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2591561/	E5
892	Current controlled trials	ISRCTN16343749	<u>Pilot study to investigate dietary supplementation of elderly COPD patients with an oral nutritional supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids and its effect on respiratory function, appetite and weight.</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007589/	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
893	Current controlled trials	ISRCTN16343749	<u>Pilot study to investigate dietary supplementation of elderly COPD patients with an oral nutritional supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids and its effect on respiratory function, appetite and weight.</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/487097/	A3
894	Current controlled trials	ISRCTN16576123	<u>The effect of computer reminders on prescribing behaviour of GPs</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260351/	E1
895	Current controlled trials	ISRCTN17312089	<u>A prospective randomised, double-blind controlled trial of intravenous aminophylline versus placebo in patients with acute exacerbations of COPD</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961221/	E2
896	Current controlled trials	ISRCTN17492330	<u>Pulmonary rehabilitation in the elderly; its impact on quality of life and health service utilisation</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484021/	E2
897	Current controlled trials	ISRCTN17492330	<u>Pulmonary rehabilitation in the elderly; its impact on quality of life and health service utilisation</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961481/	A3
898	Current controlled trials	ISRCTN17802078	<u>Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with mild respiratory acidosis: a randomised controlled trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990173/	E2
899	Current controlled trials	ISRCTN19258620	<u>Inspiratory muscle training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988189/	E2
900	Current controlled trials	ISRCTN19258620	<u>Inspiratory muscle training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/485149/	A3
901	Current controlled trials	ISRCTN20367656	<u>A single centre, placebo controlled trial to investigate the safety and tolerability of bisoprolol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961369/	E2
902	Current controlled trials	ISRCTN20367656	<u>A single centre, placebo controlled trial to investigate the safety and tolerability of Bisoprolol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/483909/	A3
903	Current controlled trials	ISRCTN21521552	<u>Randomised controlled trial to evaluate impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus, Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18-64 year old</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990125/	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
904	Current controlled trials	ISRCTN21521552	<u>Randomised controlled trial to evaluate impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus, Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18-64 year old</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990125/	A3
905	Current controlled trials	ISRCTN21676344	<u>Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989933/	E2
906	Current controlled trials	ISRCTN22287730	<u>Does oral creatine supplementation enhance recovery from a worsening of chronic bronchitis?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594985/	E5
907	Current controlled trials	ISRCTN24818612	<u>Nocturnal nasal positive pressure ventilation plus oxygen therapy versus oxygen alone in severe stable chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1960759/	E5
908	Current controlled trials	ISRCTN31237955	<u>Multi-centre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988495/	E2
909	Current controlled trials	ISRCTN31237955	<u>Multi-centre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/485455/	A3
910	Current controlled trials	ISRCTN32824512	<u>Effects of a home-based versus hospital-based outpatient pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a multicentre, randomised trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007485/	E2
911	Current controlled trials	ISRCTN33946398	<u>A randomised prospective controlled study to assess the effects of a respiratory case management model on hospital readmission rates in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2591215/	E2
912	Current controlled trials	ISRCTN34841555	A randomised study of the value of acupuncture in treating non small cell lung cancer and mesothelioma patients with dyspnoea	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2590091/	E1
913	Current controlled trials	ISRCTN36776916	<u>Randomised double-blind comparison of hand-held inhalers versus electric compressors and nebulisers, for domiciliary high-dose bronchodilator treatment in severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/485161/	E2
914	Current controlled trials	ISRCTN37360213	<u>Is a four minute wait required between transfer test measurements?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594103/	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
915	Current controlled trials	ISRCTN43240264	<u>SMOKE study: evaluation of the effectiveness of an intensive SmokeStopTherapy in an outpatient clinic setting for patients with chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2007303/	E2
916	Current controlled trials	ISRCTN43868741	<u>Treatment of exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a co-operation between primary health care and hospital care: a prospective, randomised trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1991029/	E5
917	Current controlled trials	ISRCTN45174826	<u>Evaluation of the effect of the diagnostic and therapeutic advices given by an Asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) service on the referring general practitioners and their patients</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260433/	E2
918	Current controlled trials	ISRCTN46428072	<u>An investigation into the effect of Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) and pulmonary rehabilitation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489653/	E5
919	Current controlled trials	ISRCTN50373337	<u>Effectiveness of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive and restrictive lung disease in elderly patients</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1988141/	E2
920	Current controlled trials	ISRCTN50373337	<u>Effectiveness of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive and restrictive lung disease in elderly patients</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/485101/	A3
921	Current controlled trials	ISRCTN50541811	<u>A randomised parallel group trial to investigate the effect of seretide withdrawal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using non-invasive biomarkers and physiological measurements</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2210685/	E5
922	Current controlled trials	ISRCTN50541811	<u>A randomised parallel group trial to investigate the effect of seretide withdrawal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using non-invasive biomarkers and physiological measurements</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/487453/	A3
923	Current controlled trials	ISRCTN53887688	<u>Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989625/	E2
924	Current controlled trials	ISRCTN53887688	<u>Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486369/	A3
925	Current controlled trials	ISRCTN55776263	<u>Acute Chest Triage Rapid Intervention Guided by Home Care or Telecare</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486935/	E2
926	Current controlled trials	ISRCTN55776263	<u>Acute Chest Triage Rapid Intervention Guided by Home Care or Telecare</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990925/	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
927	Current controlled trials	ISRCTN57141601	<u>A study to investigate the effects of voluntary coughing on the airways of asthmatic and COPD subjects</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489609/	E2
928	Current controlled trials	ISRCTN57615270	<u>Acoustic analysis of the effect of codeine on cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987409/	E5
929	Current controlled trials	ISRCTN57615270	<u>Acoustic analysis of the effect of codeine on cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484435/	A3
930	Current controlled trials	ISRCTN59758487	<u>Does an individualised self-management plan help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiate early treatment for infective exacerbations?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989597/	E2
931	Current controlled trials	ISRCTN59758487	<u>Does an individualised self-management plan help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiate early treatment for infective exacerbations?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486341/	A3
932	Current controlled trials	ISRCTN61381178	<u>A pilot study to evaluate whether acupuncture is likely to reduce symptoms of breathlessness and anxiety during acute exacerbations of Chronic Obstructive Disease (COPD) - a single blind, placebo controlled trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/486487/	E2
933	Current controlled trials	ISRCTN61381178	<u>A pilot study to evaluate whether acupuncture is likely to reduce symptoms of breathlessness and anxiety during acute exacerbations of Chronic Obstructive Disease (COPD) - a single blind, placebo controlled trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989743/	A3
934	Current controlled trials	ISRCTN61732734	<u>Randomised controlled trial of a home based exercise programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594259/	E2
935	Current controlled trials	ISRCTN63026442	<u>Randomised trial of nasal mask versus full-face mask for the application of non-invasive ventilation in patients admitted to Queen's Medical Centre with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease and hypercapnic respiratory failure</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1961407/	E5
936	Current controlled trials	ISRCTN63026442	<u>Randomised trial of nasal mask versus full-face mask for the application of non-invasive ventilation in patients admitted to Queen's Medical Centre with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease and hypercapnic respiratory failure</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/483947/	A3
937	Current controlled trials	ISRCTN65174202	<u>The use of nebulised magnesium sulphate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2592007/	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
938	Current controlled trials	ISRCTN70191324	<u>A study of the impact of a written action plan and multi-disciplinary (respiratory specialist nurse led) intervention in preventing re-admission and improving quality of life through better disease management in patients admitted with an exacerbation</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2591423/	E2
939	Current controlled trials	ISRCTN72258018	<u>An evaluation of the cost effectiveness of single test screening spirometry in the early diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in primary care</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989207/	E5
940	Current controlled trials	ISRCTN77261143	<u>Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (AECOPD): a randomised trial - The ProCOLD Study</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1990245/	E2
941	Current controlled trials	ISRCTN80745975	<u>A randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in an at risk group</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489053/	E2
942	Current controlled trials	ISRCTN81447311	<u>Study of the effects of self-treatment and an exercise program within a self-management program in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPE II-study</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2260181/	E2
943	Current controlled trials	ISRCTN82986307	<u>Writing about emotional experiences to reduce symptoms, improve quality of life and improve lung function in patients with asthma: a randomised controlled trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989089/	E1
944	Current controlled trials	ISRCTN82986307	<u>Writing about emotional experiences to reduce symptoms, improve quality of life and improve lung function in patients with asthma: a randomised controlled trial</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1989089/	A3
945	Current controlled trials	ISRCTN83029560	<u>Pursed Lip Breathing (PLB) and its role in the management of breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594193/	E2
946	Current controlled trials	ISRCTN83655837	<u>Quantification of the impact of pulmonary rehabilitation in patients with moderate and severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987971/	E2
947	Current controlled trials	ISRCTN83655837	<u>Quantification of the impact of pulmonary rehabilitation in patients with moderate and severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484931/	A3
948	Current controlled trials	ISRCTN84503991	<u>The actions of phloridzin on sodium ion transporters and potential difference in nasal airway epithelium.</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/487459/	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
949	Current controlled trials	ISRCTN84503991	<u>The actions of phloridzin on sodium ion transporters and potential difference in nasal airway epithelium.</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2210691/	A3
950	Current controlled trials	ISRCTN84977419	<u>A prospective randomised cross-over trial to examine the effect of auto variable positive airway pressure versus standard non-invasive positive pressure ventilation on stable chronic obstructive pulmonary disease-patients previously established on non-invasive ventilation</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/488241/	E5
951	Current controlled trials	ISRCTN85268059	<u>Opioids in the management of breathlessness in advanced heart failure</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2593751/	E5
952	Current controlled trials	ISRCTN85268059	<u>Opioids in the management of breathlessness in advanced heart failure</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2593751/	A3
953	Current controlled trials	ISRCTN86821773	<u>A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up: impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1960973/	E2
954	Current controlled trials	ISRCTN86821773	<u>A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up: impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/483527/	A3
955	Current controlled trials	ISRCTN91892415	<u>A randomised controlled trial to compare auto variable positive airway pressure ventilation with conventional non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/488153/	E5
956	Current controlled trials	ISRCTN92331982	Depression in chronically ill elderly	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1991027/	E2
957	Current controlled trials	ISRCTN94263922	<u>Bronchial Thermoplasty Study: An observational study examining airway remodelling and repair in patients with severe persistent asthma treated with bronchial thermoplasty</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2505679/	E5
958	Current controlled trials	ISRCTN94278636	<u>Does using a handheld fan and wet-wipe improve exercise capacity or speed resolution of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/488661/	E2
959	Current controlled trials	ISRCTN97227471	<u>Do regular oral antibiotics prevent hospital admission for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/484601/	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
960	Current controlled trials	ISRCTN97227471	<u>Do regular oral antibiotics prevent hospital admission for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/1987575/	A3
961	Current controlled trials	ISRCTN99038914	<u>A randomised controlled trial of an intervention to promote the effects of Health Enhancing Physical Activity (HEPA) on physical and psychosocial outcomes in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who are being treated with tiotropium</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/489907/	E2
962	Current controlled trials	ISRCTN99038914	<u>A randomised controlled trial of an intervention to promote the effects of Health Enhancing Physical Activity (HEPA) on physical and psychosocial outcomes in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who are being treated with tiotropium</u>	http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/2594825/	A3
963	EU clinical trial register	2004-000025-29	Full title of the trial :A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study, to assess the efficacy and safety of 4 doses of ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000025-29	E5
964	EU clinical trial register	2004-000288-89	A 24 week, double blind, randomized study to investigate the effect of 500 µg Roflumilast tablets once daily versus placebo on parameters indicative of hyperinflation in patients with chronic obstr...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000288-89	E2
965	EU clinical trial register	2004-001168-28	A 12-month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, multicenter efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5 µg bid and 2x80/4.5 µg bid compared to Formoterol TBH 2x4.5 µg b...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001168-28	A3
966	EU clinical trial register	2004-001183-41	A 6-month, double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicenter, efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5 µg and 2x80/4.5 µg bid compared to Formoterol Turbuhaler, Budes...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001183-41	A3
967	EU clinical trial register	2004-001724-20	A randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, crossover study to assess the onset of action of two inhalations of Symbicort 160/4.5 µg compared with two inhalations of Seretide 25/2...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001724-20	E5
968	EU clinical trial register	2004-002089-39	A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler®, 10 µg b.i.d., tiotropium HandiHaler® 18 µg o.d. and tiotropium HandiHaler® 1...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002089-39	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
969	EU clinical trial register	2004-002166-38	A 12-week randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tiotropium 18Âµg q.d. in patients with COPD and a concomitant diagnosis of ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002166-38	E5
970	EU clinical trial register	2004-003833-15	A randomised parallel group study to investigate the effect of Seretide withdrawal in COPD using non-invasive biomarkers and physiological measurements	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003833-15	E2
971	EU clinical trial register	2004-005238-37	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (25 Âµg salmeterol), administere...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005238-37	E5
972	EU clinical trial register	2005-000841-12	A randomised open label, six way, cross-over scintigraphic evaluation of the effect of inspiratory flow rate on lung and oropharyngeal deposition with the Respimat(R) inhaler vs a Metered Dose Inha...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000841-12	E5
973	EU clinical trial register	2005-000918-13	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (12.5 Âµg, 25 Âµg and 50 Âµg salme...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000918-13	E5
974	EU clinical trial register	2005-003713-32	A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of UK-500,001 Dry Powder for Inhalation (DPI) in adults with moderate to severe Ch...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003713-32	E2
975	EU clinical trial register	2005-003937-42	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPDA 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003937-42	E2
976	EU clinical trial register	2005-003938-18	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD.A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003938-18	E2
977	EU clinical trial register	2005-004287-23	Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004287-23	E5
978	EU clinical trial register	2005-004834-42	A Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Safety Study of Pulmonary Function in Patients with Reduced Lung Function Treated with BOTOXÂ®,Â® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neur...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004834-42	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
979	EU clinical trial register	2005-005080-28	Effect of roflumilast in COPD patients treated with salmeterol. A 24 week, double blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005080-28	E2
980	EU clinical trial register	2005-005101-39	A 52-WEEK RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL, TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 200 µg OF THE ANTICHOLINERGIC LAS 34273 COMPARED TO PLACEBO,...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005101-39	A3
981	EU clinical trial register	2005-005148-16	Ensayo clínico randomizado, aleatorizado y doble ciego, para valorar el efecto del tratamiento con 320 mg al día de Acetato de Megestrol durante 8 semanas en los pacientes con Enfermedad Pulmonar O...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005148-16	E5
982	EU clinical trial register	2005-005804-17	A Single Dose, Double-Blind, Double-Dummy, 3 Period Cross-Over, Placebo Controlled Clinical Trial To Assess the Rate of Onset of Action of Inhaled LAS 34273 200µg Compared To Placebo and Tiotropium...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005804-17	E5
983	EU clinical trial register	2006-000531-10	A Randomized, Controlled, 14-Treatment Day, Multicenter Study to Determine the Optimal Efficacious and Safe Dose of CHF 4226 in a Metered Dose Inhaler in Treating Patients With Chronic Obstructive P...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000531-10	E5
984	EU clinical trial register	2006-000822-30	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group trial comparing 12 weeks treatment with tiotropium inhalation capsules 18 mcg via the HandiHaler® once daily to Combivent® Inhalation Aeroso...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000822-30	E5
985	EU clinical trial register	2006-001009-27	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Long Term (one year) Efficacy and Safety Study of Tiotropium Inhalation Solution 5µg (2 puffs of 2.5µg) Delivered by...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001009-27	A3
986	EU clinical trial register	2006-001954-28	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.)...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001954-28	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
987	EU clinical trial register	2006-001955-37	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo, con grupos paralelos y diseño adaptativo, de 26 semanas de tratamiento, para evaluar la eficacia, seguridad...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001955-37	A3
988	EU clinical trial register	2006-001975-40	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effects of a 4-week treatment of 15 mg b.i.d BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for HandiHaler®) on e...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001975-40	E5
989	EU clinical trial register	2006-002308-32	A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and Hig...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002308-32	A3
990	EU clinical trial register	2006-002309-30	A Randomized Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of 1-Year Duration with High and Medium Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Combination Formulation Compared With Formoterol and Hig...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002309-30	A3
991	EU clinical trial register	2006-002337-20	Efficacy of peripherally targeted inhaled rhDNase for persistent obstructive asthma in childhood	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002337-20	E1
992	EU clinical trial register	2006-002412-10	A randomized, double-blind, double-dummy, two-way cross-over study evaluating systemic bioavailability and airway clearance of Symbicort® Turbuhaler® 320/9g/inhalation versus Seretide®, Diskus®, etc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002412-10	E5
993	EU clinical trial register	2006-002489-20	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF a FIXED COMBINATION of BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINI...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	A3
994	EU clinical trial register	2006-002578-23	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UK- 432,097 DRY POWDER FOR INHALATION IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002578-23	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
995	EU clinical trial register	2006-002694-52	A comparison of ipratropium bromide/salbutamol delivered by the Respimat inhaler to COMBIVENT Inhalation Aerosol and ipratropium bromide delivered by the Respimat in a 12-week, double-blind, safety...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002694-52	E5
996	EU clinical trial register	2006-002933-18	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur (Langzeit-) Add On-Behandlung der COPD (Schweregrad III/IV) mit 2 x 80 mg inhalativem Tobramycin (Gernebcin)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002933-18	E2
997	EU clinical trial register	2006-003103-39	Effect of statins on asthma control and airway inflammation in smokers with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003103-39	E1
998	EU clinical trial register	2006-003184-31	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Clinical Trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody in patients with moderate to severe stage Chronic Obstructive...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003184-31	E2
999	EU clinical trial register	2006-003431-78	A Multicenter, Observational Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADEÂ®) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003431-78	E5
1000	EU clinical trial register	2006-003500-19	A multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 3-way crossover, incomplete block design study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacodynamics and ph...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003500-19	E5
1001	EU clinical trial register	2006-003561-13	Reversal of steroid insensitivity in COPD by theophylline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003561-13	E2
1002	EU clinical trial register	2006-003634-15	An exploratory, double-blind comparison of inspiratory capacity (IC) and FEV1 in COPD patients following single dose administration of indacaterol and placebo and open-label b.i.d. administration o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003634-15	A3
1003	EU clinical trial register	2006-004086-33	Effect of inhalation of a free combination of tiotropium once daily 18 mcg and salmeterol twice daily 50 mcg versus a fixed combination of fluticasone and salmeterol twice daily (500/50 mcg) on sta...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004086-33	A3
1004	EU clinical trial register	2006-004508-37	Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 Åµg roflumilast once daily versus placebo.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004508-37	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1005	EU clinical trial register	2006-004610-41	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de dos aÃ±os de duraciÃ³n para evaluar cambios en la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC tratados con Tiotropio (Spiriva® HandiHaler...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004610-41	A3
1006	EU clinical trial register	2006-004828-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) Deliv...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004828-36	E5
1007	EU clinical trial register	2006-005096-17	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House blinding Conditions of MK-0633 in Patients With COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005096-17	A3
1008	EU clinical trial register	2006-005534-20	Effect of Erdosteine on inflammatory and oxidative biomarkers in sputum and exhaled breath in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005534-20	E5
1009	EU clinical trial register	2006-005557-30	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	E5
1010	EU clinical trial register	2006-005819-10	Influence of tiotropium bromide (Spiriva®) plus salbutamol versus salbutamol on the mucin secretion and sputum properties in subjects with a COPD exacerbation -TIBROMUC-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005819-10	E5
1011	EU clinical trial register	2006-006083-33	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of twice-daily inhaled dose...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006083-33	E5
1012	EU clinical trial register	2006-006276-38	A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 MCG of Tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler® once-daily plu...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006276-38	A3
1013	EU clinical trial register	2006-006378-32	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exa...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006378-32	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1014	EU clinical trial register	2006-006519-60	A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over design study to evaluate efficacy on exercise tolerance of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 ?g one inhalation twice daily com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006519-60	E5
1015	EU clinical trial register	2006-006796-21	A 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, study to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 Åµg one inhalation twice daily on top...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006796-21	E5
1016	EU clinical trial register	2007-000010-36	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled aclidinium bromide 200 Åµg given either in...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000010-36	E5
1017	EU clinical trial register	2007-000116-81	Estudio de los efectos agudos de la administraciÃ³n de una dosis Ånica de sildenafil de 20 o 40 mg sobre el intercambio de gases y la hemodinÃ¡mica pulmonar, en reposo y durante el esfuerzo, en paci...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000116-81	A1
1018	EU clinical trial register	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled dose...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	E5
1019	EU clinical trial register	2007-000207-15	A randomised, open-label, 4-way crossover study to characterize the pharmacokinetics, safety and efficacy of tiotropium and salmeterol after inhalation of Tiotropium/Salmeterol (7.5 Åµg/25 Åµg) Inhal...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000207-15	E5
1020	EU clinical trial register	2007-000642-13	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 period incomplete block cross-over, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study to assess the efficacy and safety of 4 doses of NVA237 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000642-13	E5
1021	EU clinical trial register	2007-000643-95	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study, to assess the safety and tolerability of 28 days treatment with NVA237 (100 or 200Åµg once a day) in patients with...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000643-95	E5
1022	EU clinical trial register	2007-000666-20	Influence of insulin therapy in non-diabetic patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000666-20	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1023	EU clinical trial register	2007-001051-19	A double-blind, randomized, cross-over, placebocontrolled,2-part study to compare the effect of exerciseand high-dose salbutamol on maximal heart-rate in patientswith COPD following therapeut...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001051-19	E5
1024	EU clinical trial register	2007-001337-34	A double-blind, randomised, cross-over, multi-centre study, to evaluate onset of effect in the morning in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with budesonide/f...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001337-34	E5
1025	EU clinical trial register	2007-001840-33	Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001840-33	A3
1026	EU clinical trial register	2007-001968-78	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Efficacy Study of ADC4022 (Theophylline Solution for Inhalation) on Markers of Pulmonary Inflammation in Subjects with Moderate to Sev...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001968-78	E5
1027	EU clinical trial register	2007-002376-34	A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 μg o.d.) in patients w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002376-34	A3
1028	EU clinical trial register	2007-002522-29	A randomised, double-blind, active-controlled study to evaluate the impact of stepwise withdrawal of inhaled corticosteroid treatment in patients with severe to very severe chronic obstructive pulm...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002522-29	A3
1029	EU clinical trial register	2007-003153-90	Traitement par Å©rythropeÃ©tine de l'anÃ©mie associÃ©e Å© la bronchopneumopathie chronique obstructive : consÃ©quences fonctionnelles Å© l'effort	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003153-90	A1
1030	EU clinical trial register	2007-003169-42	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, four-period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 ?g bid, MDI), Ciclesonide (400 ?g qd...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003169-42	E5
1031	EU clinical trial register	2007-003189-16	A randomized, multi center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial 4 doses of indacaterol delivered viaTwisthalerÅ©, in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003189-16	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1032	EU clinical trial register	2007-003648-31	A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of form...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003648-31	E5
1033	EU clinical trial register	2007-003655-36	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study to determine the effect of QVA149 on lung function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003655-36	A3
1034	EU clinical trial register	2007-003670-25	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003670-25	A3
1035	EU clinical trial register	2007-003703-13	A phase III randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, multicenter, 4 treatments, 3 period incomplete block crossover study to assess the efficacy and safety of indacaterol 300 Åµg ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003703-13	E5
1036	EU clinical trial register	2007-003747-75	EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LA OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF DOMICILIARY OXYGENTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC O...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003747-75	E2
1037	EU clinical trial register	2007-003962-16	A 4-week double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel group phase IIa study to assess the tolerability/safety and efficacy of inhaled AZD4818 in patients with moderate to severe Chronic O...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003962-16	E5
1038	EU clinical trial register	2007-004033-42	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the anti-inflammatory activity, efficacy and safety of GW856553 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004033-42	E5
1039	EU clinical trial register	2007-004071-19	A phase III, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter, 3-period incomplete block, multidose crossover study to determine the effect on lung function of indacaterol (1...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004071-19	E5
1040	EU clinical trial register	2007-004143-30	Estudio fase III, multicÅ©ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos cruzados, para evaluar el efecto de indacaterol (300 Åµg o.d.) en pacientes con enfermedad pulmonar ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004143-30	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1041	EU clinical trial register	2007-004435-30	A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) co...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004435-30	E5
1042	EU clinical trial register	2007-004466-41	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 (0.5, 3, 6 AND 10 MG) IN ADULTS WITH M...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004466-41	A3
1043	EU clinical trial register	2007-004584-22	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effect of Oral Dosing with AZD9668 on Airway Inflammation as Assessed in Induced Spu...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004584-22	E5
1044	EU clinical trial register	2007-004675-19	THE EFFECTS OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004675-19	E5
1045	EU clinical trial register	2007-004684-22	An exploratory, double-blind, randomized, placebocontrolled, 2-way cross-over study to assess the effect of repeat-dose inhaled indacaterol maleate (300 mcg) on dynamic and static lung hyperinflati...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004684-22	E5
1046	EU clinical trial register	2007-004702-27	Multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Broncho-Vaxom® (Broncho-Munal®) for the protection from acute exacerbations of COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004702-27	E2
1047	EU clinical trial register	2007-004755-11	Vitamin D as treatment for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004755-11	E2
1048	EU clinical trial register	2007-004807-37	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004807-37	A3
1049	EU clinical trial register	2007-004869-18	Evaluation of the relative severity of pulmonary neutrophilic inflammation and therapeutic modification with IV Prolastin by means of 18 FDG PET/CT scanning in subjects with alpha1-antitrypsin defi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004869-18	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1050	EU clinical trial register	2007-005087-26	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5 µg ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005087-26	E5
1051	EU clinical trial register	2007-005107-17	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhal...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005107-17	A3
1052	EU clinical trial register	2007-005134-36	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhal...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005134-36	A3
1053	EU clinical trial register	2007-005135-28	A randomised, double-blind, crossover efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/ 25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE Capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Ti...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005135-28	E5
1054	EU clinical trial register	2007-005468-28	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 periodos y 14 días de duración, para determinar el perfil de función pulmonar durante 24 horas de i...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005468-28	A1
1055	EU clinical trial register	2007-006040-21	Estudio de los efectos de sildenafil en combinación con rehabilitación pulmonar sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006040-21	A1
1056	EU clinical trial register	2007-006189-14	A phase III, randomized, double-blind, triple-dummy, placebo controlled, multicenter, 5- period, single-dose complete block crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 and ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006189-14	E5
1057	EU clinical trial register	2007-007775-17	A single centre, exploratory, phase II, cross-over, randomised trial, evaluating the effect of spontaneously breathing Helium/Oxygen (65%/35%), to either spontaneously breathing Nitrogen/Oxygen (65%...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007775-17	E5
1058	EU clinical trial register	2008-000301-11	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 µg o.d.) in patients with chronic obstruc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000301-11	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1059	EU clinical trial register	2008-000340-13	A 4 week double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group phase IIa study to assess the efficacy and safety of AZD1981 in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000340-13	E5
1060	EU clinical trial register	2008-000562-23	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5?...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000562-23	E5
1061	EU clinical trial register	2008-000609-12	Open, randomized, two-way crossover, pilot study to assess the effect of Salbutamol in comparison with Ipratropium bromide on central and peripheral airway dimensions in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000609-12	E5
1062	EU clinical trial register	2008-000663-42	Extensi3n de 26 semanas del estudio multic3ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y dise1o adaptativo, de 26 semanas de tratamiento, para evaluar la segurid...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000663-42	A3
1063	EU clinical trial register	2008-000724-12	A 2-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the tolerability and pharmacokinetics of orally administered AZD9668 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000724-12	E5
1064	EU clinical trial register	2008-000727-26	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	A3
1065	EU clinical trial register	2008-000901-13	A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel-group, 8 week pilot study, to investigate the effect of QMF Twisthaler® (250/400 µg q.d. evening) compared to fluticasone propionate...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000901-13	E5
1066	EU clinical trial register	2008-001396-30	A PHASE 2A, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), 4 WAY CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF SINGLE INHALED DOSES OF PF-00610355 IN ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001396-30	E5
1067	EU clinical trial register	2008-001889-81	A Phase IIa, Proof of Concept Study to Evaluate the Reduction in Inflammatory Biomarkers and Assess Airway Function Following Administration of IMD-1041 in Patients with Chronic Obstructive Pulmona...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001889-81	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1068	EU clinical trial register	2008-001933-84	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 ?g [2 actual...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001933-84	A3
1069	EU clinical trial register	2008-001934-28	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 ?g [2 actual...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001934-28	A3
1070	EU clinical trial register	2008-002151-25	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Multi-Centre Phase IIa Study to Assess the Effects on Biomarkers in Induced Sputum, Blood and Urine of AZD1236 Administered as Oral Ta...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002151-25	E5
1071	EU clinical trial register	2008-002230-30	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients with Moderate to Severe...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002230-30	E5
1072	EU clinical trial register	2008-003647-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Åµg [2actuatiions of 2.5 Åµg] an...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36	E2
1073	EU clinical trial register	2008-003704-67	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Åµg [2actuatiions of 2.5 Åµg] an...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003704-67	E2
1074	EU clinical trial register	2008-003780-38	A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003780-38	E2
1075	EU clinical trial register	2008-004431-38	ACE inhibition and mechanisms of skeletal muscle weakness in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004431-38	E2
1076	EU clinical trial register	2008-005146-23	Estudio multicÃ©ntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, con grupos paralelos de 12 semanas de tratamiento para evaluar la superioridad de indacaterol (150 Åµg o.d.) administrado mediant...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005146-23	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1077	EU clinical trial register	2008-005210-44	Teofilina a dosis bajas como potenciador del tratamiento anti-inflamatorio en EPOC grave (Estudio ASSET)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005210-44	A1
1078	EU clinical trial register	2008-005249-51	ESTUDIO EN FASE 2B, DOBLE CIEGO, CON DOBLE ENMASCARAMIENTO Y GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO CON PLACEBO Y CON PRODUCTO ACTIVO PARA INVESTIGAR LA SEGURIDAD, LA TOLERANCIA Y LA EFICACIA DE LA ADMINISTR...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005249-51	E5
1079	EU clinical trial register	2008-005909-19	Does extra fine HFA-BDP suppress small airways inflammation in COPD?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005909-19	E5
1080	EU clinical trial register	2008-006173-33	An international phase III randomised trial comparing in severe Exacerbations of Chronic obstructive pulmonarydisease the efficacy of Helium/Oxygen versus Air/Oxygen administered during spontaneo...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006173-33	E2
1081	EU clinical trial register	2008-006305-16	A randomized, open-label, multicenter, two-period crossover study to evaluate the 24 hour bronchodilator profile of Tiotropium Bromide Respimat® administered once daily versus twice daily in patien...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006305-16	E5
1082	EU clinical trial register	2008-006334-10	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Determine the 24-hour FEV1-time Profile of Orally Inhaled BI 1744 CL, delivered with the Respimat® Inhaler, after 3 Weeks of Once Daily (5 mcg [2 actua...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006334-10	E5
1083	EU clinical trial register	2008-006849-28	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, two-period crossover study to investigate the bronchodilatory effect of 50µg NVA237 inhaled once daily in patients with Chronic Obstruc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006849-28	E5
1084	EU clinical trial register	2008-006886-10	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled Acclidinium-bromide 400 µg compared...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006886-10	E5
1085	EU clinical trial register	2008-006976-31	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006976-31	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1086	EU clinical trial register	2008-007944-33	A phase IIIb multicenter, 52 week treatment, randomized, blinded, double dummy, parallel group efficacy study comparing the effect of inhaled indacaterol 150 µg o.d. vs inhaled tiotropium 18 µg o.d...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007944-33	A3
1087	EU clinical trial register	2008-008192-34	THE EFFICACY AND SAFETY OF ERDOSTEINE IN THE LONG-TERM THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). A 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008192-34	E2
1088	EU clinical trial register	2008-008394-63	A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chroni...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008394-63	A3
1089	EU clinical trial register	2008-008447-26	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008447-26	E5
1090	EU clinical trial register	2008-008656-16	A Single-centre, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study to investigate the effect of Formoterol HFA-pMDI versus Salmeterol HFA-pMDI on small airways physiological parameters in C...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008656-16	E5
1091	EU clinical trial register	2008-008748-26	Estudio fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos cruzados, para evaluar el efecto de indacaterol (150 µg o.d.), en pacientes con enfermedad pulmona...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008748-26	E5
1092	EU clinical trial register	2009-009096-35	An open-label, 28-day multiple dose pilot study to evaluate the effects on lung oxidative stress, safety and pharmacokinetics of TA-270 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009096-35	E5
1093	EU clinical trial register	2009-010084-16	Randomised, Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010084-16	E2
1094	EU clinical trial register	2009-010267-17	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1095	EU clinical trial register	2009-010621-39	Apport de lâ€™™HÃ©lium dans le rÃ©entraÃ©nement Ã© lâ€™™effort des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive sÃ©vÃ©re. Etude prospective en double aveugle randomisÃ©e. MÃ©lange hÃ©lium-oxygÃ©...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010621-39	A1
1096	EU clinical trial register	2009-010665-23	A 12-week treatment, multi-center, randomized, parallel group, blinded, double dummy study to compare the efficacy and safety of Indacaterol (150 µg o.d.) delivered via a SDDPI with Tiotropium (18 ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010665-23	E5
1097	EU clinical trial register	2009-010668-40	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010668-40	A3
1098	EU clinical trial register	2009-010669-22	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium plus olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010669-22	A3
1099	EU clinical trial register	2009-010821-38	Single-Dose, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Bronchodilatory Effects of Glycopyrrolate Inhalation Solution (GIS) Using a High Efficiency Nebulizer in ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010821-38	E4
1100	EU clinical trial register	2009-010864-40	A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomised, multi-centre, 5-way cross-over, single-dose study to investigate the local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared to tiotropi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010864-40	E5
1101	EU clinical trial register	2009-011148-21	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase IIb dose range finding study to evaluate the efficacy and safety of AZD9668 administered orally at 3 do...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011148-21	E5
1102	EU clinical trial register	2009-011265-82	A 4-week, phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-centre study to assess the efficacy and tolerability/safety of inhaled AZD3199 once daily compared to 9 µg fo...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011265-82	E5
1103	EU clinical trial register	2009-011600-27	Efficacy and safety of aclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011600-27	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1104	EU clinical trial register	2009-012541-33	A randomised, placebo-controlled, double-blind (double-dummy technique), crossover, multi-centre study, to evaluate onset of effect in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) tre...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012541-33	E5
1105	EU clinical trial register	2009-012546-23	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 2-ARM PARALLEL GROUP, REFERENCE TREATMENT CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF "FIXED COMBINATION" • BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTER...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012546-23	A3
1106	EU clinical trial register	2009-013063-19	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	A3
1107	EU clinical trial register	2009-013064-40	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	A3
1108	EU clinical trial register	2009-013065-25	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	E4
1109	EU clinical trial register	2009-013067-19	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	E4
1110	EU clinical trial register	2009-013163-18	A double-blind, placebo controlled, randomized, cross-over Phase IIa study to evaluate the effect of Bimosiamose on ozone induced sputum neutrophilia in healthy subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013163-18	E5
1111	EU clinical trial register	2009-013235-38	A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study, to assess the long term safety of 52 weeks treatment with QVA149 (110?g indacaterol / 50?g glycopyrrolate) in patients with moderat...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013235-38	A3
1112	EU clinical trial register	2009-013256-69	A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 ?g o.d.) vs NVA237 (50 ?g o.d.) and open-label tiotropi...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013256-69	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1113	EU clinical trial register	2009-013504-32	Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad durante un tratamiento de 26 semanas con NVA237 en pacientes con ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013504-32	A3
1114	EU clinical trial register	2009-013686-26	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period crossover study to compare the effect of indacaterol (150?g o.d.) on inspiratory capacity to placebo in patients with moderate ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013686-26	E5
1115	EU clinical trial register	2009-013763-19	Multicenter, randomized, blinded, placebo controlled, cross over, single dose study to assess the effect of indacaterol (150 ?g) versus tiotropium (18 ?g) on Inspiratory Capacity in moderate COPD p...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013763-19	E5
1116	EU clinical trial register	2009-014038-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, cross-over study to assess the efficacy and safety of differing doses of NVA237 administered either once daily or twice daily, in patients ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014038-11	E5
1117	EU clinical trial register	2009-014395-21	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 Åµg [2 actuations of 2.5 Åµg] and 10 Åµg [2 actuations...)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014395-21	E5
1118	EU clinical trial register	2009-014410-10	A 12-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of FosterÅ® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 Åµg plus...)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014410-10	E5
1119	EU clinical trial register	2009-014416-35	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 Åµg [2 actuations of 2.5Åµg] and 10 Åµg [2 actuations...)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014416-35	E5
1120	EU clinical trial register	2009-014417-27	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5Åµg and 10Åµg (oral inhalation, delivered by the Respi...)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014417-27	E5
1121	EU clinical trial register	2009-014418-86	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5Åµg and 10Åµg (oral inhalation, delivered by the Respi...)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014418-86	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1122	EU clinical trial register	2009-014540-11	A PHASE 2A, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE, 5-WAY CROSSOVER STUDY ASSESSING THE PHARMACODYNAMIC, PHARMACOKINETIC AND SAFETY PROFILES OF ORAL INHALED PF-03635659 IN PATIENTS WITH MODE...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014540-11	E5
1123	EU clinical trial register	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	E5
1124	EU clinical trial register	2009-014586-75	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily to Subje...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014586-75	E5
1125	EU clinical trial register	2009-014594-40	A 12-week, Phase-II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Effect of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily on Structural Changes in ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014594-40	E5
1126	EU clinical trial register	2009-014657-32	A Phase IIa Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2866 in Women with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Partic...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014657-32	A1
1127	EU clinical trial register	2009-014880-38	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat® ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014880-38	E5
1128	EU clinical trial register	2009-015713-51	A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 µg and 5 µg Tiotropium Inhalation Solution delivered...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015713-51	A3
1129	EU clinical trial register	2009-015901-38	Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Aclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all ad...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015901-38	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1130	EU clinical trial register	2009-016251-21	Pharmacokinetics and dose-ranging of tiotropium inhalation solution delivered from the Respimat inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016251-21	A3
1131	EU clinical trial register	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	E5
1132	EU clinical trial register	2009-017257-35	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over Phase II study to evaluate the safety and efficacy of inhaled Bimosiamose for the treatment of patients with moderate to sever...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017257-35	E5
1133	EU clinical trial register	2009-017380-42	Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chron...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017380-42	A3
1134	EU clinical trial register	2009-017772-25	A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 ?g q.d....	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017772-25	A3
1135	EU clinical trial register	2009-017872-26	Role and pharmacological modulation of lug inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017872-26	E4
1136	EU clinical trial register	2010-018597-20	A multi-center, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50Åµg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018597-20	E5
1137	EU clinical trial register	2010-018668-18	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, CROSS-OVER STUDY TO INVESTIGATE THE BRONCHODILATOR EFFICACY AND SAFETY AFTER SINGLE AND REPEATED ADMINISTRATIONS OF DIFFERENT DOSES OF GLYCOPYRROLATE V...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018668-18	E5
1138	EU clinical trial register	2010-018763-42	Do Phosphodiesterase 5 Inhibitors Improve Exercise Capacity in COPD Patients with Pulmonary Hypertension?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018763-42	E2
1139	EU clinical trial register	2010-018987-17	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose Ranging, Single Dose, 6-Way Crossover Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of EP-101 Using eFlow Nebulizer in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018987-17	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1140	EU clinical trial register	2010-019685-87	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD treated with fixed combinations of LABA and ICS. A 52-week, randomised double-blind trial with roflumilast 500 µg versus placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019685-87	E2
1141	EU clinical trial register	2010-019695-76	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily compar...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019695-76	E2
1142	EU clinical trial register	2010-020127-52	A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020127-52	E2
1143	EU clinical trial register	2010-020141-26	A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase IIa Study to Investigate the Effects of 100mg AZD2423 as an oral tablet in Subjects with Mild COPD Following Seg...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020141-26	E5
1144	EU clinical trial register	2010-020440-35	GR activity in induced sputum macrophages, and a change in inflammatory biomarkers 2-hours after a single dose of either Symbicort®/Budesonide/Formoterol or placebo in Chronic Obstructive Pulmonary...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020440-35	E5
1145	EU clinical trial register	2010-020818-28	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a pilot study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020818-28	E2
1146	EU clinical trial register	2010-020826-17	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	E5
1147	EU clinical trial register	2010-020891-43	A 4-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel group, Multi-Centre, Phase IIa Study to Investigate the Tolerability and Safety of 100 mg Oral AZD2423 in Patients with Moderate to ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020891-43	E5
1148	EU clinical trial register	2010-020917-97	SPHERIC-1 (Sildenafil in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease associated to Chronic Pulmonary Hypertension. Sixteen weeks long, multicentre, randomized, double blind study, in comparison with ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020917-97	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1149	EU clinical trial register	2010-021059-25	Estudio de 12 semanas de duraci3n para evaluar la funci3n pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalaci3n (FF/VI en polvo para inhalaci3n) una vez ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	E5
1150	EU clinical trial register	2010-021217-23	A 4 Week, Double Blind, Placebo Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase IIa Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 as Oral Capsules in Patients with Moderate...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021217-23	E5
1151	EU clinical trial register	2010-021412-42	Prospective randomised controlled trial to investigate the effectiveness of inhalers for the relief of breathlessness in patients with lung cancer and COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021412-42	E5
1152	EU clinical trial register	2010-021495-29	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study to compare the efficacy and the safety of 24-week treatment with masitinib at 6 mg/kg/day versus placebo in ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021495-29	E2
1153	EU clinical trial register	2010-021638-72	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasona Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmo...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021638-72	E4
1154	EU clinical trial register	2010-021782-70	Open monocentric clinical pilot study in COPD und Asthma patients to investigate static as well as dynamic ventilation, intrapulmonary ADC and pO2 using helium-3-MRI after inhalation of hyperpolar...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021782-70	E2
1155	EU clinical trial register	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	A3
1156	EU clinical trial register	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	A3
1157	EU clinical trial register	2010-022123-29	Acetylic salicylic acid for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022123-29	E5
1158	EU clinical trial register	2010-022721-14	Estudio multic3ntrico, aleatorizado, ciego, doble simulaci3n, con control placebo, tres periodos, cruzado, para evaluar el efecto del QVA149 (110/50 Åµg o.d.) en la resistencia al ejercicio en pacie...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022721-14	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1159	EU clinical trial register	2010-022796-62	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022796-62	E5
1160	EU clinical trial register	2010-022895-30	A 12-week, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of FosterA® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 Åµg plus formoterol 6 Åµg...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022895-30	E5
1161	EU clinical trial register	2010-022901-16	Estudio multicA©ntrico sobre el efecto del tratamiento de la alcalosis metabA³lica con acetazolamida en la duraciA³n de la ventilaciA³n mecA³nica.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022901-16	A1
1162	EU clinical trial register	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/ vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placeb...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	E4
1163	EU clinical trial register	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	A3
1164	EU clinical trial register	2010-023349-32	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a N...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	A3
1165	EU clinical trial register	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	E5
1166	EU clinical trial register	2010-023419-33	HZC112352: Estudio de 12 semanas de duraciA³n para evaluar la funciA³n pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 Åµg en polvo para inhalaciA³n, una vez al dA³a, en co...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	E5
1167	EU clinical trial register	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1168	EU clinical trial register	2010-023444-32	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	E5
1169	EU clinical trial register	2010-023621-37	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, de 26 semanas de tratamiento para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de QVA149 en compa...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023621-37	A3
1170	EU clinical trial register	2010-024168-16	A TRIAL OF INHALED NEBULISED UNFRACTIONATED HEPARIN SODIUM IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024168-16	E2
1171	EU clinical trial register	2010-024219-15	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE T...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024219-15	E5
1172	EU clinical trial register	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on art...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	E5
1173	EU clinical trial register	2011-000229-63	Estudio cruzado de 3 periodos, multicéntrico, aleatorizado, ciego, doble enmascaramiento, y controlado con placebo para evaluar el efecto de QVA149 sobre la disnea notificada por el paciente en la ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000229-63	E5
1174	EU clinical trial register	2011-000429-58	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 STRENGTHS OF LAS1...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000429-58	E5
1175	EU clinical trial register	2011-000582-13	A 16-week, randomized, placebo-controlled, double blind, and parallel group trial to assess the anti-inflammatory effects of Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease The ROBERT study (R...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000582-13	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1176	EU clinical trial register	2011-000834-12	A MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY INHALED ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg COMPARED TO PLACEBO AND T...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000834-12	A3
1177	EU clinical trial register	2011-000868-95	Vitamin D and COPD A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D on withdrawal from pulmonary rehabilitation and exercise endurance	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000868-95	E2
1178	EU clinical trial register	2011-000960-93	A 12-week treatment, randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of NVA237 (50 µg o.d.) compared to tiotropium (18 µg o.d.) in patients ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000960-93	E5
1179	EU clinical trial register	2011-001063-43	A Phase III single-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy in patients with stable COPD using Moxifloxacin, Azithromycin, and Doxycycline: a Bayesian decision analysis, inc...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001063-43	E5
1180	EU clinical trial register	2011-001255-36	Open-Label Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Aztreonam 75 mg Powder and Solvent for Nebuliser Solution/Aztreonam for Inhalation Solution (AZLI) in Pediatric Patients with Cyst...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001255-36	E1
1181	EU clinical trial register	2011-001524-38	EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE P...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38	A3
1182	EU clinical trial register	2011-001581-18	Effects of bronchodilatation with salmeterol on the autonomic nervous system	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001581-18	E5
1183	EU clinical trial register	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subje...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	E5
1184	EU clinical trial register	2011-001810-32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Seven Arm, Four-Period Cross-over, Incomplete Block Design, 7-Day Dosing Study to Assess the Dose-Response, Safety, and Efficacy of EP-...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001810-32	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1185	EU clinical trial register	2011-002018-35	SPHERIC-1OE (Sildenafil and Pulmonary HypERTension In COPD – Open Extension) - A multicenter, longitudinal, 12 months open-label study, for the observation of the use of sildenafil in the treatment...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002018-35	A3
1186	EU clinical trial register	2011-002038-37	Hyperpolarised xenon magnetic resonance imaging (Xe-129 MRI) lung imaging in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002038-37	E2
1187	EU clinical trial register	2011-002451-33	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tio...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	E5
1188	EU clinical trial register	2011-002452-13	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhale...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	E4
1189	EU clinical trial register	2011-002563-23	A Phase 2 Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002563-23	E2
1190	EU clinical trial register	2011-002665-38	A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, 2 PERIOD CROSSOVER CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE 400 ?g BID ON EXERCISE ENDURANCE IN PATIENTS WITH STABLE ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002665-38	E5
1191	EU clinical trial register	2011-002905-31	Effect of roflumilast 500 ?g tablets once daily at acute COPD exacerbations treated with standard therapy of oral steroids and antibiotics. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002905-31	E2
1192	EU clinical trial register	2011-003588-31	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Becl...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003588-31	E5
1193	EU clinical trial register	2011-003606-24	A 52-week, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Roflumilast 500 ?g on Exacerbation Rate in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003606-24	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1194	EU clinical trial register	2011-003732-31	A randomized, double-blind, parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of indacaterol (Onbrez [®] Breezhaler [®] 150 µg o.d.) with salmeterol/fluticasone propionate (Seretide [®] Accuha...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003732-31	A3
1195	EU clinical trial register	2011-004031-31	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and tolerability of treatment with repeat doses of inhaled RV568 in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004031-31	E5
1196	EU clinical trial register	2011-004152-19	Effects of ROFLUMILAST on markers of subclinical atherosclerosis In stable COPD; the ELASTIC-trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004152-19	E2
1197	EU clinical trial register	2011-004166-16	Does simvastatin treatment affect COPD exacerbations? - Evaluation in a randomized controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004166-16	E2
1198	EU clinical trial register	2011-004253-11	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004253-11	E5
1199	EU clinical trial register	2011-004271-36	Analysis of airway responses in severe COPD patients to Daxas [®] , using CT based functional respiratory imaging.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004271-36	E2
1200	EU clinical trial register	2011-004641-41	A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, 6-way cross-over, single-dose Phase IIa study to investigate the local and systemic effects of 3 different doses of inhaled AZD2115 com...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004641-41	E5
1201	EU clinical trial register	2011-004659-37	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (F...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004659-37	E5
1202	EU clinical trial register	2011-004660-30	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (F...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004660-30	E5
1203	EU clinical trial register	2011-004710-42	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004710-42	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1204	EU clinical trial register	2011-004759-37	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP, MULTI-NATIONAL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE CARDIAC SAFETY OF TWO DOSES OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE (25ÅµG AND 50ÅµG BID) DELIV...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	A3
1205	EU clinical trial register	2011-004870-26	A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 Åµg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulm...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004870-26	A3
1206	EU clinical trial register	2011-004936-75	An Evaluation of Losmapimod in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with systemic inflammation stratified using fibrinogen (EVOLUTION)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004936-75	E5
1207	EU clinical trial register	2011-005036-26	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005036-26	E5
1208	EU clinical trial register	2011-005047-27	Estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, para evaluar el efecto sobre la función endotelial de Roflumilast en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005047-27	A3
1209	EU clinical trial register	2011-005389-39	A phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallelgroup,multi-centre study to assess the efficacy and safety of two staggereddose levels of inhaled once daily AZD5423 or twice d...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005389-39	E5
1210	EU clinical trial register	2011-005544-10	Improving Inhaler Treatment and Small Airways Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005544-10	E5
1211	EU clinical trial register	2011-005673-23	A 12-week multi-center, randomized, double-blind, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of the co-administration of NVA237 + indacaterol once daily vs. indacaterol on...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005673-23	E5
1212	EU clinical trial register	2011-005864-11	A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS W...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005864-11	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1213	EU clinical trial register	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	E5
1214	EU clinical trial register	2011-006008-11	Evaluation of effects of chronic dose exposure to cardioselective and non-cardioselective beta blockers on measures of cardiopulmonary function in moderate to severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006008-11	E5
1215	EU clinical trial register	2011-006050-91	A study to compare the efficacy and safety of once daily QVA149 vs. the once daily concurrent administration of QAB149 plus NVA237 in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006050-91	A3
1216	EU clinical trial register	2012-000384-24	A 4-Week Randomized Cross-Over Study to Evaluate Daily Lung Function Following the Administration of Albuterol/Salbutamol and Ipratropium in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000384-24	E5
1217	EU clinical trial register	2012-000413-36	ACE-EPIC: ACE inhibitors to enhance the effects of pulmonary rehabilitation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000413-36	E5
1218	EU clinical trial register	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol ov...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	A3
1219	EU clinical trial register	2012-000525-45	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmetero...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	A3
1220	EU clinical trial register	2012-000927-42	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Da...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	E5
1221	EU clinical trial register	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 ?g/160 ?g o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 ?...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	E5
1222	EU clinical trial register	2012-001585-14	Effect of the elimination of colonization by Pneumocystis jirovecii on inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1223	EU clinical trial register	2012-001729-28	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28	E5
1224	EU clinical trial register	2012-001749-42	Effects of treatment and withdrawal with inhaled beclomethasone/formoterol on lung inflammation in COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001749-42	A3
1225	EU clinical trial register	2012-001871-35	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to flutic...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	E5
1226	EU clinical trial register	2012-001998-93	A multi-center, randomized, double-blind, 52-week study to assess the safety of QVA149 compared to QAB149 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who have moderate to severe a...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001998-93	A3
1227	EU clinical trial register	2012-002057-38	A placebo and active controlled study to assess the long-term safety of once daily QVA149 for 52 weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with moderate to severe airflow limit...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002057-38	A3
1228	EU clinical trial register	2012-002199-15	A Phase III double-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy on Exacerbation Rate in patients with stable COPD using Doxycycline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002199-15	A3
1229	EU clinical trial register	2012-002370-30	A PHASE II, MONOCENTRE, OPEN, RANDOMIZED, 6-WAY CROSS-OVER CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY TO EVALUATE THE LUNG BIOAVAILABILITY OF BDP/B17MP AND FORMOTEROL AND THE TOTAL SYSTEMIC EXPOSURE ACROSS TWO D...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002370-30	E5
1230	EU clinical trial register	2012-002854-21	A 26-week multi-center randomized double-blind study to compare efficacy and safety of NVA237 versus placebo as an add-on to maintenance therapy with fixed-dose combination salmeterol/fluticasone p...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002854-21	A3
1231	EU clinical trial register	2012-002900-42	A randomised, double-blind placebo- and active-controlled, multi-centre, 6-way cross-over, single-dose phase IIa study to investigate the bronchodilatory and systemic effects of 4 different doses o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002900-42	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1232	EU clinical trial register	2012-003037-41	Effects of Roflumilast on pulmonary vascular resistance in patients with COPD and sleep apnea (Overlap Syndrome) with and without non-invasive ventilation. A Pilot Study.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003037-41	E5
1233	EU clinical trial register	2012-003106-27	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	E5
1234	EU clinical trial register	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	E5
1235	EU clinical trial register	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	E5
1236	EU clinical trial register	2012-003413-33	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing (7 days), Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered via Breath Actuated Inhaler (BAI)...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003413-33	E5
1237	EU clinical trial register	2012-003607-36	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 6785 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003607-36	A3
1238	EU clinical trial register	2012-003791-40	An Investigation of the Efficacy, Tolerability and Safety of a Range of Doses of Orally Inhaled Glycopyrronium Bromide (PSX1002-GB pMDI) in Male and Female Patients with Moderate or Severe Chronic ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003791-40	A3
1239	EU clinical trial register	2012-003973-24	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonar...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	E4
1240	EU clinical trial register	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation P...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1241	EU clinical trial register	2012-004949-32	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Multiple?Dose, Five?Period, Incomplete-Block, Crossover Study to Examine the Pharmacodynamics, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004949-32	E5
1242	EU clinical trial register	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	E5
1243	EU clinical trial register	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	E5
1244	EU clinical trial register	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	E5
1245	EU clinical trial register	2012-005184-27	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ-49095397 (RV568) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005184-27	E5
1246	EU clinical trial register	2012-005615-92	A two part, double blind, placebo controlled, study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of multiple doses of QBM076 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005615-92	A3
1247	EU clinical trial register	2013-000063-91	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000063-91	A3
1248	EU clinical trial register	2013-000116-14	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY S...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	A3
1249	EU clinical trial register	2013-000262-11	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000262-11	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1250	EU clinical trial register	2013-000808-41	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+o...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000808-41	E5
1251	EU clinical trial register	2013-001057-27	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 p...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001057-27	E2
1252	EU clinical trial register	2013-001477-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter cross-over study to assess the effects of a 3 week therapy each with QVA149 versus placebo on pulmonary function and average physical act...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001477-25	A3
1253	EU clinical trial register	2013-001490-25	A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pu...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001490-25	E2
1254	EU clinical trial register	2013-001940-71	A Randomized, Placebo Controlled, Double Blinded, Mechanistic trial to investigate the effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on the innate immune system in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001940-71	A3
1255	EU clinical trial register	2013-001951-11	The FLAGSHIP Study: A 12-week Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AQX-1125 Following Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by targeting the S...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001951-11	E5
1256	EU clinical trial register	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) -St...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	E5
1257	EU clinical trial register	2013-002243-29	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium + olodaterol fix...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002243-29	E5
1258	EU clinical trial register	2013-002264-24	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium+ oldaterol fixed...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002264-24	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1259	EU clinical trial register	2013-002483-84	Multicenter, randomized, blinded, two-period cross-over study to assess the effect of glycopyrronium (44 µg QD) versus tiotropium (18 µg QD) on morning symptoms and pulmonary function in patients w...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002483-84	A3
1260	EU clinical trial register	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a fr...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002652-32	A3
1261	EU clinical trial register	2013-002671-18	An exploratory, 12 week, randomised, partially double-blinded, placebo-controlled parallel group trial to explore the effects of once daily treatments of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixe...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002671-18	A3
1262	EU clinical trial register	2013-002696-18	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Long-Term Safety Trial of Treatment with Nebulized SUN-101 in Patients with COPD: GOLDEN-5 (Glycopyrrolate for Obstructive ...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002696-18	A3
1263	EU clinical trial register	2013-002966-38	A PHASE II, PARTIAL-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, 5-WAY CROSS-OVER CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY TO EVALUATE THE PHARMACODYNAMICS OF BDP/B17MP AND FORMOTEROL ACROSS TWO DIFFERENT DOSE LEVELS...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	A3
1264	EU clinical trial register	2013-003062-13	A Phase II, randomised, observer-blind, placebo-controlled, multicentre study to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' investigational vaccine GSK2838504A, whe...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003062-13	A3
1265	EU clinical trial register	2013-003127-11	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-d...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11	A3
1266	EU clinical trial register	2013-004041-17	A double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy of XEN-D0501, a TRPV1 antagonist, in reducing the frequency of cough in patients with chronic obstructive pulm...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004041-17	A3
1267	EU clinical trial register	2013-004223-37	A randomized, multicenter, open-label, cross-over study to assess lung function and patient preference after a 4 week treatment each with QVA149 vs. tiotropium in patients with stable chronic obstr...	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004223-37	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1268	PharmNet.Bund	2004-000746-20	Effects Of The Long-Term Administration Of Nebivolol On The Clinical Symptoms, Exercise Capacity And Left Ventricular Function Of The Patients With Diastolic Dysfunction (ELANDD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1269	PharmNet.Bund	2004-000789-11	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicentre study to evaluate the anti-inflammatory activity of GW842470 4mg twice daily on pulmonary hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1270	PharmNet.Bund	2004-001168-28	A 12-month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, multicenter efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5mug bid and 2x80/4.5 mug bid compared to Formoterol Turbuhaler 2x4.5mug bid and Placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1271	PharmNet.Bund	2004-001250-91	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of BIOBYPASS® (ADGVVEGF121.10NH) Delivered by NOGA-Guided/MYOSTAR Catheter in "No Option" Patients with Class II-IV Stable Angina	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1272	PharmNet.Bund	2004-001557-29	A 52-WEEK MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PARALLEL, TWO - ARM STUDY COMPARING EXUBERA® (INHALED HUMAN INSULIN) VS. HUMALOG® (INSULIN LISPRO), BOTH IN COMBINATION WITH INSULIN GLARGINE IN SUBJECTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1273	PharmNet.Bund	2004-002166-38	A 12-week randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tiotropium 18µg q.d. in patients with COPD and a concomitant diagnosis of asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1274	PharmNet.Bund	2004-003236-59	Double blind placebo controlled clinical investigation into the efficacy and tolerability of inhaled treprostinil in patients with severe pulmonary arterial hypertension.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1275	PharmNet.Bund	2004-004350-91	A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ramelteon compared to placebo with zopiclone as a reference arm in adults with chronic insomnia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1276	PharmNet.Bund	2004-004917-41	A prospective, randomized, active controlled, parallel group, multi-center trial to assess the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) in inducing response and maintaining remission in subjects with lupus nephritis.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1277	PharmNet.Bund	2004-005238-37	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (25 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from a hard polyethylene capsule via the HandiHaler(R) 2 and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1278	PharmNet.Bund	2005-000841-12	A randomised open label, six way, cross-over scintigraphic evaluation of the effect of inspiratory flow rate on lung and oropharyngeal deposition with the Respimat(R) inhaler vs a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) using Berodural(R) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1279	PharmNet.Bund	2005-000918-13	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (12.5 µg, 25 µg and 50 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from hard polyethylene capsules via the HandiHaler(R) 2, and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1280	PharmNet.Bund	2005-001090-10	A randomised, double blind, double dummy, multicentre phase III study comparing the efficacy of budesonide/formoterol (Symbicort® forte Turbuhaler®) and oral prednisolone + formoterol (Oxis® Turbuhaler) during two weeks, in COPD patients with an acute exacerbation, followed by twelve weeks open follow up period with budesonide/formoterol (Symbicort forte Turbuhaler) - SPACE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1281	PharmNet.Bund	2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1282	PharmNet.Bund	2005-001596-34	Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1283	PharmNet.Bund	2005-001740-24	A Dose Range Finding Study of Formoterol Fumarate administered twice daily using the Ultrahaler(TM) in Patients with Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1284	PharmNet.Bund	2005-002163-84	Comparison of the Efficacy and Safety of 160 µg Ciclesonide Administered Once Daily in the Evening with or without Different Spacer Types in Patients with AsthmaA randomized, open-label, three-arm, parallel group study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1285	PharmNet.Bund	2005-003662-41	Enzymatic Debridement in Burns Patients (Children & Adults): A Comparison to Standard of Care (Protocol MW 2004-11-02)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1286	PharmNet.Bund	2005-003693-14	In-vivo deposition of formoterol after inhalation of a single dose of Formoterol HFA- MDI (Chiesi), and Foradil P inhalation powder (Novartis) in COPD patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1287	PharmNet.Bund	2005-003860-47	A randomized, 20 week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in combination with Depigoid, versus Depigoid only, in adult and adolescent patients with seasonal allergic asthma and comorbid sea-sonal allergic rhinoconjunctivitis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1288	PharmNet.Bund	2005-003937-42	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPDA 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1289	PharmNet.Bund	2005-004287-23	Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1290	PharmNet.Bund	2005-004411-29	A 12-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study with a 40 week follow-up evaluating the safety and efficacy of Varenicline tartrate 1 mg BID for smoking cessation in subjects with cardiovascular disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1291	PharmNet.Bund	2005-004747-64	A Phase 3, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Preprandial InjectableInsulin in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1292	PharmNet.Bund	2005-005101-39	A 52-WEEK RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL, TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 200 µg OF THE ANTICHOLINERGIC LAS 34273 COMPARED TO PLACEBO, BOTH ADMINISTERED ONCE DAILY BY INHALATION, IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE, STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1293	PharmNet.Bund	2005-005616-25	A 16-week randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler (2 puffs of 2.5 µg once daily) with that of salmeterol from the hydrofluoroalkane metered dose inhaler (2 puffs of 25 µg twice daily) in moderate persistent asthma patients homozygous for B16 Arg/Arg	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1294	PharmNet.Bund	2005-005804-17	A Single Dose, Double-Blind, Double-Dummy, 3 Period Cross-Over, Placebo Controlled Clinical Trial To Assess the Rate of Onset of Action of Inhaled LAS 34273 200µg Compared To Placebo and Tiotropium 18µg in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1295	PharmNet.Bund	2005-006118-17	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover, Phase IIa Study to Evaluate Efficacy and Safety of the beta3-Adrenergic Receptor Agonist Solabegron in Subjects with Irritable Bowel Syndrome	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1296	PharmNet.Bund	2006-000247-26	A Phase 3, Open-Label, Three-Group Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Once-Daily Insulin Glargine	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1297	PharmNet.Bund	2006-000330-13	Efficacy and tolerability of Bronchipret® TP film coated tablets for the treatment of acute bronchitis in adults.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1298	PharmNet.Bund	2006-000358-38	Individually adapted therapy duration from 24 to 72 weeks for the treatment of patients with a chronic hepatitis C genotype 1 infection with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in dependence of the initial concentration and the initial decline of the HCV RNA	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1299	PharmNet.Bund	2006-000531-10	A Randomized, Controlled, 14-Treatment Day, Multicenter Study to Determine the Optimal Efficacious and Safe Dose of CHF 4226 in a Metered Dose Inhaler in Treating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1300	PharmNet.Bund	2006-000803-40	A comparative study of inhaled ciclesonide versus placebo in children with asthma (RAINBOW)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1301	PharmNet.Bund	2006-001954-28	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using formoterol (12 µg b.i.d.) as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1302	PharmNet.Bund	2006-001955-37	A 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 µg b.i.d) and open label tiotropium (18 µg o.d.) as active controls	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1303	PharmNet.Bund	2006-001975-40	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effects of a 4-week treatment of 15 mg b.i.d BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for HandiHaler®) on epithelial mucin stores and the safety and efficacy in COPD patients with symptoms associated with chronic bronchitis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1304	PharmNet.Bund	2006-001996-39	AN INTERNATIONAL, MULTICENTER, LARGE SIMPLE TRIAL (LST) TO EVALUATE THE LONG-TERM PULMONARY AND CARDIOVASCULAR SAFETY OF EXUBERA® IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1305	PharmNet.Bund	2006-002933-18	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur (Langzeit-) Add On-Behandlung der COPD (Schweregrad III/IV) mit 2 x 80 mg inhalativem Tobramycin (Gernebcin)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1306	PharmNet.Bund	2006-004086-33	Effect of inhalation of a free combination of tiotropium once daily 18 mcg and salmeterol twice daily 50 mcg versus a fixed combination of fluticasone and salmeterol twice daily (500/50 mcg) on static lung volumes and exercise tolerance in COPD patients (a randomized, double-blind, double dummy, 16 (2 x 8) weeks, crossover study)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1307	PharmNet.Bund	2006-004349-41	Supportive Schmerztherapie-Studie - Einfluss von Physostigmin auf die patientenkontrollierte Analgesie (PCA) in der postoperativen Phase bei Intensivpatienten	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1308	PharmNet.Bund	2006-004421-28	A SIX MONTH, OPEN-LABEL OUTPATIENT, RANDOMIZED PARALLEL GROUP TRIAL ASSESSING THE IMPACT OF DRY POWDER INHALED INSULIN (EXUBERA®) ON GLYCEMIC CONTROL COMPARED TO INSULIN GLARGINE (LANTUS®) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO ARE POORLY CONTROLLED ON A COMBINATION OF TWO OR MORE ORAL AGENTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1309	PharmNet.Bund	2006-004489-15	Comparison of Technosphere®/Insulin, Insulin Lispro and Exubera® Effect on Endogenous Glucose Production After a Meal Challenge and During a Euglycemic Glucose Clamp Procedure in Subjects with Type 2 Diabetes	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1310	PharmNet.Bund	2006-004508-37	Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 µg roflumilast once daily versus placebo.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1311	PharmNet.Bund	2006-004523-11	Klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung von Weißdorn-Extrakt WS® 1442 auf die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II, die ein moderates Ausdauertraining absolvieren Eine monozentrische, offene klinische Prüfung der Phase IV im Parallelgruppendesign	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1312	PharmNet.Bund	2006-004610-41	A randomized, double-blind, placebo-controlled two-year trial to examine the changes in Exercise Endurance and COPD Patients Treated with Tiotropium (Spiriva (R) HandiHaler (R)) 18 µg once daily (EXACTT trial)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1313	PharmNet.Bund	2006-004777-10	A Phase I/II study to assess the safety and immunogenicity of recMAGE-A3+AS15 cancer immunotherapeutic given as adjuvant therapy, with or without standard adjuvant chemo(-radio)therapy, to patients with MAGE A3-positive Non-Small Cell Lung Cancer (stage IB, II or III)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1314	PharmNet.Bund	2006-004888-54	Double-Blind, Parallel-Group Comparison of 23 mg Donepezil SustainedRelease to 10 mg Donepezil Immediate Release in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1315	PharmNet.Bund	2006-004890-93	E2020-G000-328 Open Label Extension Study of 23mg Donepezil SR in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1316	PharmNet.Bund	2006-004945-40	A Randomized, Open-label, Multi-center Trial Investigating Zalutumumab, a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody, in Combination with Chemo-Radiation in Stage IIIA-IIIIB Non Small Cell Lung Cancer Patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1317	PharmNet.Bund	2006-005147-28	A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis continuing methotrexate treatment.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1318	PharmNet.Bund	2006-005330-20	A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to at least one anti-TNF-alpha therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1319	PharmNet.Bund	2006-005355-16	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1320	PharmNet.Bund	2006-005357-29	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Subjects With WHO or ISN Class III or IV Nephritis Due To Systemic Lupus Erythematosus	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1321	PharmNet.Bund	2006-005491-40	A Phase 1-2, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Blind, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of Ascending Single Doses of MRX-801 with Continuous Ultrasound Administration in Subjects with Acute Ischemic Stroke Receiving Treatment with Intravenous Tissue Plasminogen Activator	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1322	PharmNet.Bund	2006-005557-30	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1323	PharmNet.Bund	2006-005588-24	Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1324	PharmNet.Bund	2006-005819-10	Influence of tiotropium bromide (Spiriva ®) plus salbutamol versus salbutamol on the mucin secretion and sputum properties in subjects with a COPD exacerbation-TIBROMUC-	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1325	PharmNet.Bund	2006-005926-22	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm pMDI vs Seretide pMDI in adult subjects with mild to moderate-severe persistent, reversible asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1326	PharmNet.Bund	2006-005928-16	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm pMDI vs Seretide pMDI in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1327	PharmNet.Bund	2006-006091-38	Randomisierte Phase II Screeningstudie zum Einsatz einer TP/TPF-Chemotherapie (Kurzinduktion) vor TP/TPF-Induktion, Radiotherapie mit und ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx- /Hypopharynxkarzinoms English translation: Randomised phase II screening study to be used in a TP/TPF-chemotherapy (short induction) before TP/TPF-induction, radiotherapy with or without cetuximab in the primary therapy of the only by laryngectomy operable carcinoma of the larynx/hypopharynx. Randomised phase II screening study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1328	PharmNet.Bund	2006-006240-63	A study to assess the pharmacokinetics of single escalating doses of inhaled GSK961081 DPI (a dual pharmacophore) in healthy subjects (Part 1) and a randomised, double-blind, double dummy, crossover (incomplete block) study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics (pulmonary and systemic) and pharmacokinetics of 14 days dosing with inhaled GSK961081 DPI compared with placebo and tiotropium plus salmeterol in patients with COPD (Part 2).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1329	PharmNet.Bund	2006-006276-38	A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 MCG of Tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler® once-daily plus PRN Albuterol (Salbutamol) vs. placebo plus PRN Albuterol (Salbutamol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease subjects naive to maintenance therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1330	PharmNet.Bund	2006-006378-32	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1331	PharmNet.Bund	2006-006519-60	A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over design study to evaluate efficacy on exercise tolerance of budesonide/formoterol (Symbicort®/Turbuhaler®) 320/9 mug one inhalation twice daily compared with placebo and formoterol (Oxis®) Turbuhaler 9 mug one inhalation twice daily in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1332	PharmNet.Bund	2006-006678-12	Nasal Transmucosal Fentanyl Citrate (NTFC) versus Oral Morphine Sulphate (OMS): A double-blind, double dummy, randomised, multi-centre, comparative cross-over study for the treatment of breakthrough pain in cancer patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1333	PharmNet.Bund	2006-006796-21	A 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, study to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily on top of tiotropium (Spiriva®) 18 µg one inhalation once daily compared with tiotropium 18 µg one inhalation once daily, in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1334	PharmNet.Bund	2007-000010-36	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled aclidinium bromide 200 µg given either in the morning or in the evening in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1335	PharmNet.Bund	2007-000187-25	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1336	PharmNet.Bund	2007-000213-11	A 48-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Evaluation of the Comparative Efficacy, Safety, and Tolerability of Exelon® 10 and 15 cm ² Patch in Patients with Alzheimer's Disease Showing Cognitive Decline during an Initial Open-Label Treatment Phase.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1337	PharmNet.Bund	2007-000643-95	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study, to assess the safety and tolerability of 28 days treatment with NVA237 (100 or 200µg once a day) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1338	PharmNet.Bund	2007-001005-16	A 26 week treatment, randomized, multi center, double blind, double dummy, parallel-group study to assess the safety of indacaterol (300 and 600 µg o.d.) in patients with moderate to severe persistent asthma, using salmeterol (50 µg b.i.d.) as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1339	PharmNet.Bund	2007-001051-19	A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, 2-part study to compare the effect of exercise and high-dose salbutamol on maximal heart-rate in patients with COPD following therapeutic doses of inhaled QAB149 and salmeterol	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1340	PharmNet.Bund	2007-001335-54	SAFETY AND EFFICACY OF CIMICOXIB, A SELECTIVE COX-2 INHIBITOR, IN COMBINATION WITH SERTRALINE COMPARED TO SERTRALINE COMBINED WITH PLACEBO IN TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1341	PharmNet.Bund	2007-001337-34	A double-blind, randomised, cross-over, multi-centre study, to evaluate onset of effect in the morning in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with budesonide/formoterol (Symbicort®/Turbuhaler®) 320/9 mug, compared with salmeterol/fluticasone (Seretide® Diskus®) 50/500 mug, both given as one inhalation twice daily for one week each.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1342	PharmNet.Bund	2007-001391-37	A randomised, single-dose, dose ascending, double-blind, placebo controlled, four-way, incomplete block crossover study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled doses of GW642444M with magnesium stearate in COPD patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1343	PharmNet.Bund	2007-001457-26	A LONG-TERM, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, RADIOGRAPHIC STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ORALLY ADMINISTERED SD-6010 IN SUBJECTS WITH SYMPTOMATIC OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1344	PharmNet.Bund	2007-001634-13	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm™ pMDI vs Fluticasone pMDI plus Formoterol DPI in adolescent and adult subjects with mild to moderate-severe persistent, reversible asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1345	PharmNet.Bund	2007-001840-33	Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, one-year study).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1346	PharmNet.Bund	2007-001946-42	A multinational, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel group efficacy and safety comparison over 24 weeks of three doses (50µg, 100µg, 200µg) of BEA 2180 to tiotropium 5 µg and placebo delivered by the Respimat(R) inhaler and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1347	PharmNet.Bund	2007-002174-58	A double-blind, randomized, placebo-controlled, study of the safety and activity of four escalating single doses of AVE0657 in patients suffering from Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1348	PharmNet.Bund	2007-002360-10	An exploratory, multi-centre, double-blind, placebo-controlled crossover study, to investigate the bronchodilatory efficacy of a single dose of indacaterol in fixed combination with mometasone furoate delivered via a MDDPI (Twisthaler®) in adult patients with persistent asthma using open label Seretide® Accuhaler® (50/250 mcg b.i.d.) as an active control.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1349	PharmNet.Bund	2007-002376-34	A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 mug o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using salmeterol (50 mug b.i.d.) as an active control.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1350	PharmNet.Bund	2007-002384-27	Hyperbarer Sauerstoff (HBO) in der Behandlung der radiogenen Xerostomie - Eine randomisierte, prospektive Multizenter-Studie	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1351	PharmNet.Bund	2007-002522-29	A randomised, double-blind, active-controlled study to evaluate the impact of stepwise withdrawal of inhaled corticosteroid treatment in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on optimised bronchodilator therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1352	PharmNet.Bund	2007-002587-99	A 24-week, multicenter, multinational, randomized, double-blind, triple-dummy, 3-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 200/6 (beclomethasone dipropionate 200 mug plus formoterol 6 mug/actuation), 2 puffs b.i.d., versus beclomethasone dipropionate HFA (250 mug/actuation), 4 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 mug plus salmeterol 50 mug/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with severe asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1353	PharmNet.Bund	2007-002963-28	A phase III, double-blind, placebo-controlled randomised trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's Disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1354	PharmNet.Bund	2007-002964-90	A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's Disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1355	PharmNet.Bund	2007-003169-42	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, four-period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 mug bid, MDI), Ciclesonide (400 mug qd, MDI), Ciclesonide (800 mug qd, MDI) or placebo in Free Combination with Open-Label Tiotropium (18 mug qd, HandiHaler®) and Salmeterol (50 mug bid, Diskus®) in Patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1356	PharmNet.Bund	2007-003189-16	A randomized, multi-center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial 4 doses of indacaterol delivered via Twisthaler®, in patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1357	PharmNet.Bund	2007-003191-19	A randomized, multi-center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial of 4 doses of indacaterol delivered via Twisthaler®, in adult and adolescent patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1358	PharmNet.Bund	2007-003597-25	A 12-month open-label, randomized parallel-group study to investigate the influence of salmeterol/fluticasone either in fixed combination (SFC500/50 µg bid) or seperately (SAL 50 µg and FP 500 µg bid) via Diskus inhaler(s) on course of the disease and frequency of exacerbations in subjects with severe and very severe COPD (GOLD Stage III and IV)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E4
1359	PharmNet.Bund	2007-003619-30	Study to investigate the effect of the A1 agonist capadenoson on ventricular HR in patients with persistent or permanent atrial fibrillation by administration of capadenoson in a dose of 4 mg once daily for five days	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1360	PharmNet.Bund	2007-003648-31	A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Aclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1361	PharmNet.Bund	2007-003655-36	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study to determine the effect of QVA149 on lung function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1362	PharmNet.Bund	2007-003670-25	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1363	PharmNet.Bund	2007-003703-13	A phase III randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, multicenter, 4 treatments, 3 period incomplete block crossover study to assess the efficacy and safety of indacaterol 300 µg o.d. dosed in the evening in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using salmeterol 50 µg b.i.d. as active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1364	PharmNet.Bund	2007-003928-37	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1365	PharmNet.Bund	2007-004033-42	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the anti-inflammatory activity, efficacy and safety of GW856553 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1366	PharmNet.Bund	2007-004071-19	A phase III, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter, 3-period incomplete block, multidose crossover study to determine the effect on lung function of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with moderate to severe COPD using tiotropium (18 µg o.d.) as an active control.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1367	PharmNet.Bund	2007-004158-10	A single site, exploratory, phase I / II, randomised trial comparing the effect of Helium/Oxygen mixtures (He/O2 78:22 and He/O2 65:35) to medical air on pulmonary function in moderate / severe asthma and COPD patients and healthy volunteers	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1368	PharmNet.Bund	2007-004401-10	Hydrocortisone for Prevention of Septic Shock Placebo-controlled, randomised, double-blind study to investigate the efficacy and safety of low dose hydrocortisone to prevent the development of septic shock in patients with severe sepsis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1369	PharmNet.Bund	2007-004702-27	Multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Broncho-Vaxom® (Broncho-Munal®) for the protection from acute exacerbations of COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1370	PharmNet.Bund	2007-004807-37	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1371	PharmNet.Bund	2007-004923-39	Efficacy and tolerability of EPs 7630 solution in patients (> = 18 years old) with Acute Rhinopharyngitis (ARP)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1372	PharmNet.Bund	2007-005087-26	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1373	PharmNet.Bund	2007-005107-17	A 24-week (+ 24 week extension), randomised, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 mug) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol Inhalation (25 mug) Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 mug) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1374	PharmNet.Bund	2007-005134-36	A 24-week (+ 24 week extension), randomised, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 mug) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol Inhalation (25 mug) Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 mug/25 mug) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 mug) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1375	PharmNet.Bund	2007-005135-28	A randomised, double-blind, crossover efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/ 25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE Capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening and the free combination Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®) plus Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening following chronic administration (6-week treatment periods) in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1376	PharmNet.Bund	2007-005615-26	Safety of SCH 527123 in Subjects with Neutrophilic Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1377	PharmNet.Bund	2007-005759-41	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, International Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ocrelizumab Given as a Single Infusion or Dual Infusion Compared with Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate Therapy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1378	PharmNet.Bund	2007-006189-14	A phase III, randomized, double-blind, triple-dummy, placebo controlled, multicenter, 5- period, single-dose complete block crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 and 300 µg) in patients with moderate to severe COPD using salbutamol (200 µg) and salmeterol/fluticasone (50/500 µg) as active controls.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1379	PharmNet.Bund	2007-006287-29	Dose ranging study for GSK233705B delivered once daily in subjects with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1380	PharmNet.Bund	2007-007132-25	A randomized, double blind, parallel, placebo controlled, exploratory study to assess the effect of EA-230 on renal function and on safety and tolerability in patients at increased risk of developing renal failure following major cardiac on-pump surgery.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1381	PharmNet.Bund	2007-007775-17	A single centre, exploratory, phase II, cross-over, randomised trial, evaluating the effect of spontaneously breathing Helium/Oxygen (65%/35%), to either spontaneously breathing Nitrogen/Oxygen (65%/35%) on the Six-Minute Walking Distance in severe COPD patients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1382	PharmNet.Bund	2008-000121-19	A Randomized Multicentre Phase II Trial Comparing Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Interferon Alpha-2b and 5-FU Alone or in Combination with Either External Radiation Treatment and Cisplatin (CapRI) or Radiation alone regarding Event-Free Survival	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1383	PharmNet.Bund	2008-000311-15	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Evaluate the Histological Changes, Cellularity, Clinical Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1384	PharmNet.Bund	2008-000401-11	A 12-week, multinational, randomised, double blind, double dummy, 4-arm parallel-group study comparing the efficacy and safety of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 mug/actuation inhalation powder, administered via the NEXT(TM) inhaler, versus CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate + formoterol fumarate) 100 + 6 mug/actuation, via HFA pressurised inhalation solution, in moderate to severe symptomatic asthmatic patients aged >= 12 years under treatment with inhaled corticosteroids	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1385	PharmNet.Bund	2008-000562-23	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5 mug Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1386	PharmNet.Bund	2008-000564-16	A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety of Technosphere® Insulin Inhalation Powder in Type 1 or Type 2 Diabetic Subjects with Obstructive Pulmonary Disease (Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Over a 12-month Treatment Period with a 2-month Follow-up	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1387	PharmNet.Bund	2008-000663-42	A 26-week extension to a 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess safety, tolerability and efficacy of two doses of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1388	PharmNet.Bund	2008-000724-12	A 2-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the tolerability and pharmacokinetics of orally administered AZD9668 in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1389	PharmNet.Bund	2008-001281-86	A Phase 2, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-ranging Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 888 Administered Intravenously in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1390	PharmNet.Bund	2008-001396-30	A PHASE 2A, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), 4 WAY CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF SINGLE INHALED DOSES OF PF-00610355 IN MODERATE COPD PATIENTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1391	PharmNet.Bund	2008-001413-14	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 mug/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1392	PharmNet.Bund	2008-001414-25	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 mug/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1393	PharmNet.Bund	2008-001443-19	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIa study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of ACT-128800, an S1P1 receptor agonist, administered for 6 weeks to subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1394	PharmNet.Bund	2008-001497-33	PHASE 4, PROSPECTIVE, MULTI-NATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- CONTROLLED STUDY TO EVALUATE SMOKING CESSATION WITH VARENICLINE TARTRATE COMPARED WITH PLACEBO IN THE SETTING OF PATIENT SELF-SELECTED (FLEXIBLE) QUIT DATE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1395	PharmNet.Bund	2008-001933-84	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 mug [2 actuations of 2.5 mug] and 10 mug [2 actuations of 5 mug]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 mug) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1396	PharmNet.Bund	2008-001934-28	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 mug [2 actuations of 2.5 mug] and 10 mug [2 actuations of 5 mug]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 mug) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1397	PharmNet.Bund	2008-002230-30	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients with Moderate to Severe COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1398	PharmNet.Bund	2008-003572-21	A PHASE 2A, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY INVESTIGATING THE DOSE-RESPONSE OF PF-00489791 ON ACUTE HEMODYNAMICS IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC AND FAMILIAL PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1399	PharmNet.Bund	2008-003647-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5µg [2actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1400	PharmNet.Bund	2008-003704-67	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5µg [2actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1401	PharmNet.Bund	2008-003740-11	A PHASE 4, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, CONTROLLED CLINICAL STUDY OF FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE 100 µg PLUS FORMOTEROL FUMARATE 6 µg pMDI WITH HFA-134A PROPELLANT (CHF1535, FOSTER®) VERSUS FLUTICASONE 250 µg PLUS SALMETEROL 50 µg DPI (SERETIDE® DISKUS®) AS MAINTENANCE TREATMENT IN CONTROLLED ASTHMATIC PATIENTS.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1402	PharmNet.Bund	2008-003780-38	A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1403	PharmNet.Bund	2008-003993-16	A Phase Ib/II Study of Fractionated 90-Y-hPAM4 Plus Gemcitabine in Patients with Previously Untreated Advanced Pancreatic Cancer	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1404	PharmNet.Bund	2008-004119-36	Proof-of-Concept and Dose Range-Finding Study of SCH 527123 in Subjects with Severe Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1405	PharmNet.Bund	2008-004562-10	Double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre phase III clinical study followed by open-label phase on the efficacy and tolerability of budesonide 3 mg effervescent tablet in patients with resistant oral chronic GvHD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1406	PharmNet.Bund	2008-004671-22	A 48-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, 2-arm parallel group study, comparing the efficacy of FOSTER(TM) for maintenance and reliever versus fixed-dose FOSTER(TM) for maintenance + salbutamol as reliever in asthmatics >=18 years of age	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1407	PharmNet.Bund	2008-005146-23	A 12 week treatment, multi-center, randomized, parallel group, double blind, double dummy study to assess the superiority of indacaterol (150 mug o.d.) via a SDDPI in patients with moderate to severe COPD, using salmeterol (50 mug b.i.d.) as an active comparator delivered via a DISKUS inhaler.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1408	PharmNet.Bund	2008-005249-51	A PHASE 2B, PARALLEL, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, ACTIVECOMPARATOR AND PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF 6-WEEK QD ADMINISTRATION OF PF-00610355 CRC-749 DPI IN PATIENTS WITH MODERATE COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1409	PharmNet.Bund	2008-005525-11	A randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group study to compare the safety and reduction in disease activity with the combination of rituximab (MabThera) and tocilizumab (Actemra) versus tocilizumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1410	PharmNet.Bund	2008-005707-26	Effect of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP+FF) administered as a fixed pMDI combination on lung impedance and exhaled nitric oxide in comparison with the fixed combination of budesonide and formoterol fumarate (Symbicort Turbohaler®). FLEX study (Foster fixed combination on Lung Impedance and Exhaled nitric oXide) A single-centre, randomized, double blind, double-dummy, two-way cross-over, repeated dose study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1411	PharmNet.Bund	2008-005848-16	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-7017 IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WHO HAVE ACHIEVED DISEASE CONTROL FOLLOWING FIRST-LINE CHEMOTHERAPY	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1412	PharmNet.Bund	2008-006055-52	Everolimus (RAD001) in combination with intravenous carboplatin in taxane- and anthracycline-pretreated patients with progressive metastatic breast cancer	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1413	PharmNet.Bund	2008-006173-33	An international Phase III randomised trial comparing in severe Exacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease the efficacy of Helium/Oxygen versus Air/Oxygen administered during spontaneous breathing and intermittent non-invasive ventilation. The E.C.H.O.ICU trial.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1414	PharmNet.Bund	2008-006176-30	EFFICACY AND SAFETY OF TWO FIXED DOSES (160 OR 320 MG/DAY) OF RALFINAMIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC LOW BACK PAIN. A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED 12- WEEK STUDY WITH LONG-TERM EXTENSION.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1415	PharmNet.Bund	2008-006441-10	Double Blind Controlled Clinical Investigation into the Efficacy and Tolerability of subcutaneously administered Treprostinil Sodium in Patients with Severe (inoperable) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1416	PharmNet.Bund	2008-006849-28	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, two-period crossover study to investigate the bronchodilatory effect of 50µg NVA237 inhaled once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1417	PharmNet.Bund	2008-006886-10	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled Acclidinium-bromide 400 µg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1418	PharmNet.Bund	2008-006976-31	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 mug once daily with open label tiotropium 18 mug once daily versus open label tiotropium 18 mug once daily in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1419	PharmNet.Bund	2008-007012-15	A Two-Stage Randomized Placebo-controlled Ascending Dose Phase I/ IIa Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamic Effects and Preliminary Efficacy of an Anti-Interleukin 1 beta Vaccine (CYT013-IL1bQb) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1420	PharmNet.Bund	2008-007015-32	A 16-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of rivastigmine (Exelon® patch 10 cm2) on cognitive deficits in patients with multiple sclerosis, followed by a 1-year open-label treatment phase	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1421	PharmNet.Bund	2008-007649-30	SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron(TM) Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron(TM) Plus Ribavirin Given Weekly	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1422	PharmNet.Bund	2008-007844-33	A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CAT-354, a Fully Human Monoclonal Antibody Directed Against Interleukin-13 (IL-13), on Asthma Control in Adults with Uncontrolled, Moderate-to-severe, Persistent Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1423	PharmNet.Bund	2008-007944-33	A phase IIIb multicenter, 52 week treatment, randomized, blinded, double dummy, parallel group efficacy study comparing the effect of inhaled indacaterol 150 mug o.d. vs inhaled tiotropium 18 mug o.d. on lung function, rate of exacerbations and related outcomes in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1424	PharmNet.Bund	2008-008394-63	A 52-week treatment, randomized, double-blind, placebo-controlled, with open label tiotropium, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of NVA237 in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1425	PharmNet.Bund	2008-008748-26	A phase IIIb randomized, double-blind, placebo controlled, 2 period crossover, multicenter study to assess the effect of indacaterol (150 mug o.d.) on exercise endurance in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1426	PharmNet.Bund	2009-009256-20	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1427	PharmNet.Bund	2009-009873-87	A double-blind, randomised, incomplete block, crossover, placebo-controlled, dose-response study to assess bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation effects of FlutiForm® pMDI low and high dose in adult subjects with mild to moderate asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1428	PharmNet.Bund	2009-010267-17	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1429	PharmNet.Bund	2009-010589-46	A multi-centre, randomized, double-blind, placebo controlled, multiple-dose, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol salts (maleate, xinafoate and acetate) in patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1430	PharmNet.Bund	2009-010665-23	A 12-week treatment, multi-center, randomized, parallel group, blinded, double dummy study to compare the efficacy and safety of Indacaterol (150 mug o.d.) delivered via a SDDPI with Tiotropium (18 mug o.d.) delivered via a HandiHaler®, in patients with moderate-to-severe COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1431	PharmNet.Bund	2009-010668-40	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mug / 5 mug; 5 mug / 5 mug) (delivered by the Respimat® Inhaler compared with the individual components (2.5 mug and 5 mug tiotropium, 5 mug olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM1]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1432	PharmNet.Bund	2009-010669-22	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mug / 5 mug; 5 mug / 5 mug) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 mug and 5 mug tiotropium, 5 mug olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM 2]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1433	PharmNet.Bund	2009-011148-21	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase IIb dose range finding study to evaluate the efficacy and safety of AZD9668 administered orally at 3 dose levels to patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on treatment with tiotropium	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1434	PharmNet.Bund	2009-011590-32	A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, 'add-on' study to investigate the efficacy and safety of 24 weeks intravenous treatment with QAX576 in patients (>=18-75 years) with persistent asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta2-agonists	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1435	PharmNet.Bund	2009-011600-27	Efficacy and safety of acclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1436	PharmNet.Bund	2009-011990-34	Cytokines and Inflammatory Marker during Therapy in Major Depression with Celecoxib	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1437	PharmNet.Bund	2009-012037-30	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Idebenone in 10 - 18 Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1438	PharmNet.Bund	2009-012231-15	Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1439	PharmNet.Bund	2009-012367-34	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Peramivir Administered Intravenously in Addition to Standard of Care Compared to Standard of Care Alone in Adults and Adolescents who are Hospitalized due to Serious Influenza.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1440	PharmNet.Bund	2009-012546-23	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 2-ARM PARALLEL GROUP, REFERENCE TREATMENT CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF "FIXED COMBINATION" BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI (CHF 1535 FOSTER®) VERSUS FORMOTEROL IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1441	PharmNet.Bund	2009-012600-48	A randomized, partially-blinded, single-dose, 4-way crossover study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol maleate administered via the Concept1 device or as a PulmoSphere® formulation via the Simoon device	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1442	PharmNet.Bund	2009-012957-39	A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1443	PharmNet.Bund	2009-013063-19	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1444	PharmNet.Bund	2009-013064-40	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1445	PharmNet.Bund	2009-013065-25	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1446	PharmNet.Bund	2009-013067-19	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1447	PharmNet.Bund	2009-013256-69	A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 mug o.d.) vs NVA237 (50 mug o.d.) and open-label tiotropium (18 mug o.d.) on COPD exacerbations in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1448	PharmNet.Bund	2009-013342-92	EFFECTS OF ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKADE WITH OLMESARTAN ON CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION: THE CONFIRMATORY OLMESARTAN PLAQUE REGRESSION STUDY (CONFIRM)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1449	PharmNet.Bund	2009-013686-26	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period crossover study to compare the effect of indacaterol (150 mug o.d.) on inspiratory capacity to placebo in patients with moderate COPD, using open label tiotropium (18 mug o.d.) as active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1450	PharmNet.Bund	2009-013759-32	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED, 3 WAY CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT ON TROUGH FEV1 AFTER 4 WEEKS TREATMENT WITH CHF 5188 pMDI QD (FIXED COMBINATION BUDESONIDE / CARMOTEROL) IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE PERSISTENT ASTHMA	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1451	PharmNet.Bund	2009-014038-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, cross-over study to assess the efficacy and safety of differing doses of NVA237 administered either once daily or twice daily, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1452	PharmNet.Bund	2009-014395-21	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1453	PharmNet.Bund	2009-014410-10	A 12-week, multicentre, multinational, randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of Foster® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus Seretide® 500/50 (fluticasone 500 µg plus salmeterol 50 µg/actuation), 1 inhalation b.i.d., in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1454	PharmNet.Bund	2009-014416-35	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1455	PharmNet.Bund	2009-014417-27	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1456	PharmNet.Bund	2009-014418-86	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1457	PharmNet.Bund	2009-014540-11	A PHASE 2A, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE, 5-WAY CROSSOVER STUDY ASSESSING THE PHARMACODYNAMIC, PHARMACOKINETIC AND SAFETY PROFILES OF ORAL INHALED PF-03635659 IN PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1458	PharmNet.Bund	2009-014543-36	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1459	PharmNet.Bund	2009-014640-11	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Tolerability, Safety and Efficacy of AKITA Inhaled Steroid Suspension for Inhalation (AICS) in Subjects with Asthma Requiring Chronic Oral Corticosteroid Treatment	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1460	PharmNet.Bund	2009-014880-38	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossoverstudy to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat®Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1461	PharmNet.Bund	2009-014916-37	A PHASE 4 12-WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF VARENICLINE TARTRATE (CP-526,555) 1MG BID FOR SMOKING CESSATION IN SUBJECTS WITH DEPRESSION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1462	PharmNet.Bund	2009-014918-99	Intra-articular treatment with MEN16132 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: A randomised, multi-centre, double blind, placebo controlled, five parallel group, dose finding study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1463	PharmNet.Bund	2009-015713-51	A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 µg and 5 µg Tiotropium Inhalation Solution delivered by the Respimat® Inhaler with Tiotropium inhalation capsules 18 µg delivered by the HandiHaler®.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1464	PharmNet.Bund	2009-015878-35	Randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the hemodynamic effects of Riociguat (BAY 63-2521) as well as safety and kinetics in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1465	PharmNet.Bund	2009-015901-38	Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Aclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1466	PharmNet.Bund	2009-016251-21	A multicentre, randomised, placebo- and active-controlled, 5-way crossover trial to characterise the pharmacokinetics and evaluate the bronchodilator efficacy and safety of once-daily tiotropium delivered (double-blind) from the Respimat® inhaler as solution for inhalation (1.25, 2.5, 5µg or placebo) and as inhalation powder (18µg) from the HandiHaler® (open-label) after 4 week-treatment periods in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1467	PharmNet.Bund	2009-016690-15	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1468	PharmNet.Bund	2009-017139-16	Effect of exercise alone or in combination with testosterone replacement on muscle strength and quality of life in older men with low testosterone concentrations: a randomized double-blind, placebo controlled study	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1469	PharmNet.Bund	2009-017174-20	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1470	PharmNet.Bund	2009-017248-14	BF2.649 in patients with Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSA), and treated by nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP), but still complaining of Excessive Daytime Sleepiness (EDS).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1471	PharmNet.Bund	2009-017257-35	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over Phase II study to evaluate the safety and efficacy of inhaled Bimosiamose for the treatment of patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1472	PharmNet.Bund	2009-017380-42	Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1473	PharmNet.Bund	2009-017772-25	A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 mug q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1474	PharmNet.Bund	2009-018005-43	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 and 5 mug once daily) compared with placebo and salmeterol HFA MDI (50 mug twice daily) over 24 weeks in patients with moderate persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1475	PharmNet.Bund	2009-018006-21	A Phase II, randomised, double-blind, placebo controlled, cross-over efficacy and safety comparison of tiotropium 5 mug administered once daily (in the evening) and tiotropium 2.5 mug administered twice daily delivered by the Respimat® inhaler for four weeks versus placebo in patients with moderate persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1476	PharmNet.Bund	2010-018436-41	Acute hemoDynamic effects of RIociguat (BAY 63-2521) in patients with puLmonary hypertension Associated with diasTolic heart failurE (DILATE 1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study in three ascending dose cohorts.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1477	PharmNet.Bund	2010-018471-26	A Phase II randomised, double-blind, placebo controlled, cross-over efficacy and safety comparison of three doses of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (1.25, 2.5 and 5.0 mug once daily) versus placebo in patients with moderate persistent asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1478	PharmNet.Bund	2010-018481-22	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, repeated-dose study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of three different dosing regimens of inhaled indacaterol maleate in patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1479	PharmNet.Bund	2010-018564-17	A Phase II, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of carbabenzpyride in the treatment of uncomplicated influenza A. Prospective, multicenter, multinational, randomized, double-blinded, placebo-controlled dose-finding study in parallel groups (Phase II)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1480	PharmNet.Bund	2010-018597-20	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50µg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1481	PharmNet.Bund	2010-018708-99	An open-label, phase II study to determine acute (after the first dose administration) and chronic (after 28 days of treatment) effects of the sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin (BI 10773) (25 mg once daily) on pre and postprandial glucose homeostasis in patients with IGT, type 2 diabetes mellitus and healthy subjects	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1482	PharmNet.Bund	2010-019685-87	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD treated with fixed combinations of LABA and ICS. A 52-week, randomised double-blind trial with roflumilast 500 mug versus placebo	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1483	PharmNet.Bund	2010-019695-76	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily compared with Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1484	PharmNet.Bund	2010-019858-41	A 6-month prospective, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized, adaptive-trial-design study to evaluate the safety and efficacy of 80mg b.i.d. ladostigil in patients with mild to moderate probable Alzheimer's Disease with a 6-month open label follow-up period	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1485	PharmNet.Bund	2010-019883-36	A 24 week, randomized, double blind, multicenter, placebo-controlled efficacy, safety, tolerability and PK trial of Nilotinib (AMN107) in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1486	PharmNet.Bund	2010-020127-52	A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1487	PharmNet.Bund	2010-020141-26	A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase IIa Study to Investigate the Effects of 100mg AZD2423 as an oral tablet in Subjects with Mild COPD Following Segmental Endobronchial LPS Instillation.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1488	PharmNet.Bund	2010-020299-42	A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial to assess the disease-modifying potential of transdermal nicotine in early Parkinson's disease in Germany and the USA (NIC-PD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1489	PharmNet.Bund	2010-020427-43	A PHASE 2 MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY OF PF 04447943 IN SUBJECTS WITH MILD TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE ON STABLE DONEPEZIL THERAPY	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1490	PharmNet.Bund	2010-020489-82	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-groups, multi-centre clinical trial Phase III with Diclofenac Sodium 140 mg medicated plaster in patients with fresh impact injuries of the limbs.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1491	PharmNet.Bund	2010-020602-14	A 12-WEEK, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 2-ARM PARALLEL GROUP STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF CHF 1535 200/6µg (FIXED COMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE / FORMOTEROL) VERSUS BECLOMETHASONE DIPROPIONATE IN ADULTS ASTHMATIC PATIENTS NOT ADEQUATELY CONTROLLED ON HIGH DOSES OF INHALED CORTICOSTEROIDS OR ON MEDIUM DOSE OF INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING beta2 AGONISTS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1492	PharmNet.Bund	2010-021059-25	A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1493	PharmNet.Bund	2010-021217-23	A 4 Week, Double Blind, Placebo Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase IIa Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 as Oral Capsules in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1494	PharmNet.Bund	2010-021414-32	A PHASE 2 MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF PF-03049423 IN SUBJECTS WITH ISCHEMIC STROKE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1495	PharmNet.Bund	2010-021422-35	Efficacy, safety and tolerability of Influcid tablets in patients (1 to 65 years old) suffering from upper respiratory tract infections with flu-like symptoms. A randomized, international, multicenter, controlled clinical trial.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1496	PharmNet.Bund	2010-021782-70	Open monocentric clinical pilot study in COPD und Asthma patients to investigate static as well as dynamic ventilation, intrapulmonary ADC and pO2 using helium-3-MRI after inhalation of hyperpolarised helium-3 gas; a comparison with pulmonary function tests und H-MRI (long-term observation)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1497	PharmNet.Bund	2010-021788-33	A PHASE 4, MULTI-NATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF VARENICLINE COMPARED TO PLACEBO FOR SMOKING CESSATION THROUGH REDUCTION	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1498	PharmNet.Bund	2010-021789-31	A PHASE 4 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF RE-TREATMENT WITH VARENICLINE IN SUBJECTS WHO ARE CURRENTLY SMOKING, AND WHO HAVE PREVIOUSLY TAKEN VARENICLINE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1499	PharmNet.Bund	2010-021800-72	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1500	PharmNet.Bund	2010-021802-39	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1501	PharmNet.Bund	2010-022153-42	A phase II trial of safety and efficacy of ADRCs delivered via the intracoronary route in the treatment of patients with ST-elevation acute myocardial infarction - The ADVANCE Trial	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1502	PharmNet.Bund	2010-022378-15	VELVET (Veltuzumab various doses exploratory trial), a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre, multinational phase II dose range finding trial in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis insufficiently controlled with either methotrexate alone or methotrexate plus anti-tumour necrosis factor biological treatment, comparing 3 different subcutaneous dosages of anti-CD20 monoclonal antibody veltuzumab to placebo as an add-on therapy to methotrexate.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1503	PharmNet.Bund	2010-022721-14	A randomized, blinded, double-dummy, multi-center, placebo controlled, 3 period, cross-over study to assess the effect of QVA149 (110/50 µg o.d.) on exercise endurance in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1504	PharmNet.Bund	2010-022766-27	A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MULTISTEM (PF-05285401) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1505	PharmNet.Bund	2010-022791-31	Contrast sensitivity of patients with normal tension glaucoma by application of Azarga®	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1506	PharmNet.Bund	2010-022796-62	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1507	PharmNet.Bund	2010-022819-19	Efficacy, safety and tolerability of two weeks treatment with SIA capsules in acute bronchitis - A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1508	PharmNet.Bund	2010-022914-15	A PHASE 4, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE AND PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE NEUROPSYCHIATRIC SAFETY AND EFFICACY OF 12 WEEKS VARENICLINE TARTRATE 1MG BID AND BUPROPION HYDROCHLORIDE 150MG BID FOR SMOKING CESSATION IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT A HISTORY OF PSYCHIATRIC DISORDERS	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1509	PharmNet.Bund	2010-023091-10	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1510	PharmNet.Bund	2010-023095-31	Prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie zur schnellen Identifizierung risikoarmer Patienten nach chirurgischer Leberteilresektion durch Anwendung des LiMax-Tests	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1511	PharmNet.Bund	2010-023167-17	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess and compare efficacy and safety of an 8-week treatment with BI 54903 at doses of 22.7, 45.5, and 90.9 µg b.i.d. administered via Respimat® inhaler and fluticasone propionate HFA MDI 88 µg b.i.d. in patients with asthma inadequately controlled on SABA therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1512	PharmNet.Bund	2010-023168-41	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess and compare efficacy and safety of an 8-week treatment with BI 54903 at doses of 45.5, 90.9 and 181.8 mug b.i.d. administered via Respimat® inhaler and fluticasone propionate HFA MDI 220 mug b.i.d. in patients with asthma inadequately controlled on low dose ICS therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1513	PharmNet.Bund	2010-023169-23	A randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study to assess and compare efficacy and safety of an 8-week treatment with BI 54903 at doses of 90.9 181.8 and 363.6 mug b.i.d. administered via Respimat® inhaler and fluticasone propionate HFA MDI 440 mug b.i.d. in patients with asthma inadequately controlled on medium dose ICS therapy	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1514	PharmNet.Bund	2010-023281-47	A phase III, 8-week, multinational, multicentre, randomized, double-blind, triple-dummy, active controlled, 3-arm parallel-group clinical trial to test the efficacy of CHF 1535 (fixed combination of beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol fumarate 6 µg) via NEXT DPI® 1 inhalation bid versus same dose of CHF 1535 pMDI and marketed beclomethasone DPI 100 µg 1 inhalation bid on Peak Expiratory Flow in adult asthmatic patients after one month of treatment with marketed fixed dose combination of FOSTER® 1 inhalation bid.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1515	PharmNet.Bund	2010-023348-33	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1516	PharmNet.Bund	2010-023418-29	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1517	PharmNet.Bund	2010-023419-33	HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1518	PharmNet.Bund	2010-023442-75	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1519	PharmNet.Bund	2010-023621-37	A 26-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1520	PharmNet.Bund	2010-023942-63	The safety and feasibility of delivering xenon to patients before and after coronary artery bypass graft implantation: a pilot study Abbreviated study title:A pre- and post-Coronary Artery bypass graft implantation Disposed Application of Xenon - CarDiAX	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1521	PharmNet.Bund	2010-024435-16	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1522	PharmNet.Bund	2010-024640-15	A randomized, double-blind, placebo-controlled 'Proof of Concept' study of 12 week treatment with RBx 10017609 in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1523	PharmNet.Bund	2011-000229-63	A multicenter, randomized, blinded, double-dummy, placebo controlled, 3-period cross-over study to evaluate the effect of QVA149 on patient reported dyspnea in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1524	PharmNet.Bund	2011-000428-14	A PHASE IIA, RANDOMISED, SINGLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, 6 WAY COMPLETE CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF 4 DOSES OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH PERSISTENT ASTHMA	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1525	PharmNet.Bund	2011-000429-58	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 STRENGTHS OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1526	PharmNet.Bund	2011-000582-13	A 16-week, randomized, placebo-controlled, double blind, and parallel group trial to assess the anti-inflammatory effects of Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease The ROBERT study (Roflumilast Biopsy European Research Trial)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1527	PharmNet.Bund	2011-000683-99	Control of moderate or severe asthma with 160, 320 and 640 mug ciclesonide/day. A one-year randomised, double-blind, multicenter trial.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1528	PharmNet.Bund	2011-000834-12	A MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY INHALED ACLIDINIUM BROMIDE 400 mug COMPARED TO PLACEBO AND TO TIOTROPIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1529	PharmNet.Bund	2011-000843-26	Veränderungen im autonomen Nervensystem während der Tabakentwöhnung - Mögliche Effekte pharmakologischer Interventionen	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1530	PharmNet.Bund	2011-000935-98	A single dose, placebo-controlled, randomised, double-blind double dummy, 5-way crossover (7 treatments, 5 periods incomplete block), including 24-h pulmonary function tests, pharmacodynamic comparison of olodaterol/BI 54903 fixed dose combination inhalation solutions via Respimat® (including clinical doses of 1.23/363.6 mug, 2.46/363.6 mug and 4.93/363.6 mug) versus free combinations of olodaterol inhalation solutions (0, 2.5 mug, 5 mug and 10 mug) via Respimat® plus BI 54903 inhalation solution (363.6 mug) in patients with asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1531	PharmNet.Bund	2011-001345-32	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir/Peginterferon Alfa-2a/ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 IL28B CC Subjects	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1532	PharmNet.Bund	2011-001524-38	EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROLFUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUALCOMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1533	PharmNet.Bund	2011-001581-18	Effects of bronchodilatation with salmeterol on the autonomic nervous system	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1534	PharmNet.Bund	2011-001645-33	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1535	PharmNet.Bund	2011-002101-29	A randomised, double-blind, 4-weeks cross-over trial to investigate the effect of 500 µg roflumilast tablets once-daily versus placebo on pulmonary function, asthma symptoms and inflammatory markers in subjects with asthma not adequately controlled with a combination of at least medium dose ICS/LABA maintenance therapy.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1536	PharmNet.Bund	2011-002142-13	A 26-Week Randomized, Double-Blinded, Active Controlled Study Comparing the Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI Fixed Dose Combination Versus Mometasone Furoate MDI Monotherapy in Adolescents and Adults With Persistent Asthma (Protocol No. P06241 also known as P202)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1537	PharmNet.Bund	2011-002665-38	A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, 2 PERIOD CROSSOVER CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE 400 mug BID ON EXERCISE ENDURANCE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1538	PharmNet.Bund	2011-002896-40	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, STUDY COMPARING THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS, AND ASSESSING THE SAFETY OF PF-05280586 AND RITUXIMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS ON A BACKGROUND OF METHOTREXATE WHO HAVE HAD AN INADEQUATE RESPONSE TO ONE OR MORE TNF ANTAGONIST THERAPIES	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1539	PharmNet.Bund	2011-002947-83	Treatment of patients with KRAS wild type advanced colorectal cancer with 5-fluorouracil (5-FU) or 5-FU plus an Epidermal Growth Factor Receptor inhibitor (cetuximab) based on a Comprehensive Geriatric Assessment.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1540	PharmNet.Bund	2011-003066-32	A randomized double-blind multiple-dose placebo-controlled trial to establish the efficacy of QBX258 (combination of VAK694 and QAX576) in asthma that is inadequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta agonists.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1541	PharmNet.Bund	2011-003117-41	A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous administration of secukinumab (AIN457) in patients with asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1542	PharmNet.Bund	2011-003588-31	A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy and safety of a free combination of 3 doses of Glycopyrrolate with fixed combination Beclomethasone Dipropionate plus Formoterol (Foster®) in a metered dose inhaler for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1543	PharmNet.Bund	2011-003603-37	Phase III, Stratified, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two Doses of aH5N1 when Administered to Adult and Elderly Subjects With and Without Underlying Medical Conditions.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1544	PharmNet.Bund	2011-004208-39	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Study comparing Ciprofloxacin DPI 32.5 mg BID intermittently administered for 28 days on / 28 days off or 14 days on / 14 days off versus placebo to evaluate the time to first pulmonary exacerbation and frequency of exacerbations in subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1545	PharmNet.Bund	2011-004253-11	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Torracto™)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1546	PharmNet.Bund	2011-004396-36	Phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the treatment of advanced / metastatic renal cell carcinoma (SWITCH 2) - Sequenzielle, randomisierte, offene Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib gefolgt von Pazopanib im Vergleich zu Pazopanib gefolgt von Sorafenib bei der Behandlung des fortgeschrittenen / metastasierten Nierenzellkarzinoms (SWITCH 2)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1547	PharmNet.Bund	2011-004659-37	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO(TM) 1]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1548	PharmNet.Bund	2011-004660-30	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO(TM) 2]	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1549	PharmNet.Bund	2011-004759-37	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE CONTROLLED, 3-ARM PARALLEL GROUP, MULTI-NATIONAL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE CARDIAC SAFETY OF TWO DOSES OF GLYCOPYRROLATE BROMIDE (25µG AND 50µG BID) DELIVERED VIA HFA PMDI BOTH COMBINED WITH FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI VERSUS FOSTER® 100/6 µG BID DELIVERED VIA HFA PMDI IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1550	PharmNet.Bund	2011-004870-26	A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1551	PharmNet.Bund	2011-004923-11	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Rilotumumab (AMG 102) with Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine (ECX) as First-line Therapy in Advanced MET-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1552	PharmNet.Bund	2011-005100-14	A randomized, double-blind, double-dummy, 4-week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Concept1 or Twisthaler® in adult and adolescent patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1553	PharmNet.Bund	2011-005864-11	A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND OF TIOTROPIUM BROMIDE	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1554	PharmNet.Bund	2011-005914-12	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1555	PharmNet.Bund	2012-000520-18	A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, 12-week treatment, parallel-group study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol acetate (75 and 150 mug o.d.) in patients with persistent asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1556	PharmNet.Bund	2012-000524-18	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1557	PharmNet.Bund	2012-000642-35	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Crossover Study of MK-1029 in Adult Subjects with Persistent Asthma Who Remain Uncontrolled While Being Maintained on Montelukast	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1558	PharmNet.Bund	2012-000643-27	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group, Adaptive-Design, Dose-Ranging Study of MK-1029 in Adult Subjects with Persistent Asthma - Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Dosisfindungsstudie im adaptiven Parallelgruppendesign zur Anwendung von MK-1029 bei erwachsenen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1559	PharmNet.Bund	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 mug/160 mug o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 mug/500 mug b.i.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1560	PharmNet.Bund	2012-001646-18	A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled studyof ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolicpulmonary hypertension (CTEPH)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1561	PharmNet.Bund	2012-001729-28	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1562	PharmNet.Bund	2012-001870-27	AC4116135: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroupstudy to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1563	PharmNet.Bund	2012-001873-10	A randomised, double- blind, 2 way cross-over study to determine 24-hour FEV1-time profile of inhaled tiotropium, delivered via the Respimat® inhaler, after 4 weeks of once daily [5 µg in the evening (2 actuations of 2.5 µg)] or twice daily [2.5 µg in the morning and evening (2 actuations of 1.25 µg)] administration in patients with moderate persistent asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1564	PharmNet.Bund	2012-003413-33	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing (7 days), Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered via Breath Actuated Inhaler (BAI), SPIRIVA® HandiHaler® and Respimat® Soft Mist(TM) Inhaler (SMI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1565	PharmNet.Bund	2012-003607-36	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 6785 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1566	PharmNet.Bund	2012-003741-15	Treatment of Advanced Gastrointestinal Cancer in a Phase I/II trial with modified autologous MSC_apceth_101. Open-label, multicentre, phase I/II. - Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren des Gastrointestinal-Traktes in einer Phase I/II Studie mit modifizierten autologen MSC_apceth_101. Offen, multizentrische Phase I/II.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1567	PharmNet.Bund	2012-003966-42	A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ADC3680 Administered Once Daily as an Add-On Therapy to Inhaled Corticosteroids and when Co-Administered with Montelukast in Subjects with Inadequately-Controlled Asthma.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1568	PharmNet.Bund	2012-004072-19	A randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled Phase II study to evaluate the safety and efficacy of two inhaled LASAG regimens and Placebo, applied three times daily in adult hospitalized patients with acute serious influenza	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1569	PharmNet.Bund	2012-004162-17	A randomised, double-blind, double dummy, parallel group study comparing Fluticasone propionate / formoterol fumarate (flutiform®) 250/10 mug (2 puffs BID) and flutiform® 125/5 mug (2 puffs BID) versus Formoterol fumarate dihydrate (Atimos®) 12 mug (1 puff BID) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1570	PharmNet.Bund	2012-004801-28	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E4
1571	PharmNet.Bund	2012-004920-39	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group Study of JNJ-38518168 in Symptomatic Adult Subjects with Uncontrolled, Persistent Asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1572	PharmNet.Bund	2012-005184-27	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ-49095397 (RV568) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1573	PharmNet.Bund	2012-005615-92	A two part, double blind, placebo controlled, study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of multiple doses of QBM076 in patients with COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1574	PharmNet.Bund	2013-000063-91	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrrolate bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus tiotropium bromide and versus fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate administered via pMDI and tiotropium bromide in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1575	PharmNet.Bund	2013-000175-33	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a second controller medication.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1576	PharmNet.Bund	2013-000176-15	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a second controller medication.	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1577	PharmNet.Bund	2013-000808-41	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+olodaterol fixed dose combination delivered by the Respimat® inhaler vs. 6 weeks twice daily treatment with fluticasone propionate+salmeterol fixed dose combination delivered by the Accuhaler® in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1578	PharmNet.Bund	2013-001057-27	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	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1579	PharmNet.Bund	2013-001445-13	A randomized, double-blind, multicenter, 2-period single-dose cross-over study to assess the early bronchodilation of Glycopyrronium bromide (44 µg o.d.) compared to Tiotropium (18 µg. o.d.) in patients with moderate to severe COPD	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1580	PharmNet.Bund	2013-001477-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter cross-over study to assess the effects of a 3 week therapy each with QVA149 versus placebo on pulmonary function and average physical activity levels in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1581	PharmNet.Bund	2013-001869-16	A randomised, multi-centre, parallel group, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of Oscilloccinum® in the treatment of symptoms of Influenza-like illness (ILI)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
1582	PharmNet.Bund	2013-002163-26	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebocontrolled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in patients with uncontrolled asthma (CALIMA)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1583	PharmNet.Bund	2013-002239-44	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Study 2	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3
1584	PharmNet.Bund	2013-002352-32	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acting Beta2 agonist in patients with uncontrolled asthma (PAMPERO)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1585	PharmNet.Bund	2013-002517-35	Bronchodilator properties and safety of a repeated dose of V0162 inhalation powder in asthma	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
1586	PharmNet.Bund	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a free combination (both delivered by the Respimat® inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E5
1587	PROSPERO	CRD42011001050	Is there evidence for single limb training in patients with COPD or CHF regarding exercise capacity, quality of life or dyspnea? a systematic review of randomised controlled trials	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001050	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1588	PROSPERO	CRD42011001375	Effect of an interprofessional rehabilitation program on daily physical activity in a primary care setting for patients with less advanced COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001375	E5
1589	PROSPERO	CRD42011001539	Indacaterol monotherapy for stable COPD. Comparison with tiotropium, salmeterol and formoterol: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001539	E5
1590	PROSPERO	CRD42011001588	Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42011001588	E5
1591	PROSPERO	CRD42012001305	Community-based physiotherapy for improved function and quality of life	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012001305	E2
1592	PROSPERO	CRD42012001611	Effect of telemonitoring in heart failure: systematic review, meta-analysis and meta-regression	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012001611	E5
1593	PROSPERO	CRD42012002074	Case finding for COPD in primary care: a systematic review (protocol)	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002074	E5
1594	PROSPERO	CRD42012002299	Cost-effectiveness of medication adherence enhancing interventions: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002299	E5
1595	PROSPERO	CRD42012002430	Helping older people with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) towards the end of their lives: a systematic review of holistic interventions	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002430	E5
1596	PROSPERO	CRD42012002546	Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002546	E5
1597	PROSPERO	CRD42012002595	The influence of comorbid chronic medical conditions on the recognition and treatment of depression in primary care: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002595	E5
1598	PROSPERO	CRD42012002623	Systematic review of models for estimation and future projecting of the prevalence and the disease burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002623	E5
1599	PROSPERO	CRD42012002786	Community-based exercise programs as a strategy to maintain function in chronic disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002786	E5
1600	PROSPERO	CRD42012002898	Self-management support interventions for people with long term conditions: a systematic review of Phase IV implementation studies	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002898	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1601	PROSPERO	CRD42012002939	The effectiveness of self-management strategies for individuals with restrictive lung diseases	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002939	E2
1602	PROSPERO	CRD42012002984	Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of ambulatory oxygen in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002984	E5
1603	PROSPERO	CRD42012003286	Systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of community based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end stage COPD with hypercapnic respiratory failure	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003286	E5
1604	PROSPERO	CRD42012003294	The effect of home-based telehealthcare on physical activity level, physical capacity and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012003294	E5
1605	PROSPERO	CRD42013002912	Empirically informed predictions of human adult body weight change in response to energetic perturbations	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013002912	E2
1606	PROSPERO	CRD42013003523	Physical activity for the prevention and treatment of major chronic disease: an overview of systematic reviews	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003523	E5
1607	PROSPERO	CRD42013003584	Efficacy of psychological interventions combined with exercise training for improving dyspnoea, anxiety, depression, or quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003584	E5
1608	PROSPERO	CRD42013003605	Comorbidity and prognosis in heart failure populations: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003605	E5
1609	PROSPERO	CRD42013003611	What is the relationship of anxiety and depression to exacerbations of COPD and the resultant hospital admissions and readmissions; and are there any other mediating factors involved?	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003611	E2
1610	PROSPERO	CRD42013003844	Exploring practitioners' perceptions of ehealth in relation to integrated care	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003844	E2
1611	PROSPERO	CRD42013004085	Health effects of long chain omega-3 fatty acids in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004085	E5
1612	PROSPERO	CRD42013004116	Effectiveness of nurse-led disease management programs on health outcomes and health service utilization in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004116	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1613	PROSPERO	CRD42013004119	Educational and supportive interventions for improving adherence to inhalation therapy in people with chronic respiratory diseases: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004119	E5
1614	PROSPERO	CRD42013004274	Automated patient reminders post health event for improving adherence to medical recommendations: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004274	E5
1615	PROSPERO	CRD42013004460	Which interventions are effective for improving physical activity levels in people with COPD? A review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004460	E5
1616	PROSPERO	CRD42013004698	Towards effective self-management interventions for patients with heart failure or COPD: an individual patient data (IPD) meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004698	E5
1617	PROSPERO	CRD42013004803	A systematic review and network meta-analysis of combined pharmacologic and behavioural interventions for smoking cessation	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004803	E5
1618	PROSPERO	CRD42013004824	Acupuncture for the treatment of chronic pulmonary obstruction disease (COPD): a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004824	E5
1619	PROSPERO	CRD42013004973	Homeopathy in respiratory allergies: a meta-analysis of the randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013004973	E5
1620	PROSPERO	CRD42013005093	Smokers' self-stigma: insights from a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005093	E5
1621	PROSPERO	CRD42013005181	Non invasive positive versus external negative pressure ventilation and continuous airway pressure in COPD patients	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005181	E2
1622	PROSPERO	CRD42013005394	How effective, accessible and acceptable are self-management interventions for men with long-term conditions?	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005394	E2
1623	PROSPERO	CRD42013005696	The link Between COPD and smoking: a systematic review and meta analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005696	E5
1624	PROSPERO	CRD42013005807	The effectiveness of text messaging programs on adherence to treatment regimens among adults aged 18 to 45 years diagnosed with asthma: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005807	E5
1625	PROSPERO	CRD42013005826	Clinical manifestations of tension pneumothorax: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005826	E5
1626	PROSPERO	CRD42013005857	Patient navigators for people with chronic disease: protocol for a systematic review and meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013005857	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1627	PROSPERO	CRD42013003747	Use of time in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013003747	E5
1628	PROSPERO	CRD42013006347	Vilanterol and fluticasone for asthma [Cochrane Protocol]	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006347	E5
1629	PROSPERO	CRD42013006390	Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006390	E5
1630	PROSPERO	CRD42013006499	Outcomes of lung transplantation with donation after cardiac death	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006499	E5
1631	PROSPERO	CRD42013006600	An international comparison of pulmonary rehabilitation: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006600	E5
1632	PROSPERO	CRD42013006700	Sensations of breathlessness in people with chronic obstructive pulmonary disease compared to other chronic medical conditions: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006700	E5
1633	PROSPERO	CRD42013006725	Comparative safety and effectiveness of inhaled long-acting agents (corticosteroids, beta agonists, anticholinergics) for chronic obstructive pulmonary disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42013006725	E5
1634	PROSPERO	CRD42014003292	Vaccination of schoolchildren against Influenza to prevent influenza and its complications in older adults	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014003292	E5
1635	PROSPERO	CRD42014005346	The economic burden of non-communicable diseases (NCDs) in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014005346	E5
1636	PROSPERO	CRD42014007034	Stressful childhood experiences and health outcomes in sexual minority populations: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007034	E5
1637	PROSPERO	CRD42014007057	Brazilian medicinal plants to treat respiratory disease: systematic review and meta analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007057	E5
1638	PROSPERO	CRD42014007117	The effects of hospital-based pulmonary rehabilitation on ventilatory parameters in people with moderate to severe stable COPD: a systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007117	E5
1639	PROSPERO	CRD42014007295	Home or community based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007295	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1640	PROSPERO	CRD42014008680	The effects of telerehabilitation in patients with chronic diseases	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008680	E5
1641	PROSPERO	CRD42014008757	The effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinal and kidney disease: a systematic review protocol	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008757	E5
1642	PROSPERO	CRD42014008830	Long term complications of percutaneous dilatational tracheostomy	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008830	E5
1643	PROSPERO	CRD42014008999	Acupoint herbal patching with or without conventional treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized clinical trials	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014008999	E5
1644	PROSPERO	CRD42014009032	Effect of early adjunctive use of inhaled corticosteroids on hospital admissions in the emergency department treatment of acute adult asthma: a systematic review & meta-analysis	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009032	E5
1645	PROSPERO	CRD42014009146	COPD GOLD stage 0 remains an open area of debate: systematic review	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009146	E5
1646	PROSPERO	CRD42014009219	An update of a systematic review of chronic disease management interventions in primary care	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009219	E5
1647	PROSPERO	CRD42014009347	Systematic review of articles (1975-2014) on inhaler use by patients with asthma and COPD: analysis of errors in inhalation technique	http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014009347	E5
1648	NIHR HTA	97/23/02	The clinical and cost-effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: four systematic reviews of the research findings.	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/972302	E5
1649	NIHR HTA	01/15/10	A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up; impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources.	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/11510	E2
1650	NIHR HTA	03/13/06	A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (MATREX).	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/31306	E2
1651	NIHR HTA	07/50/05	Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial within the General Practice Research Database.	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/75005	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1652	NIHR HTA	11/27/01	The cost-effectiveness of community based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end stage COPD with hypercapnic respiratory failure. A systematic review and economic evaluation..	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/112701	E5
1653	NIHR HTA	11/58/15	Project title: A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/115815	E5
1654	NIHR HTA	10/143/01	Project title: The clinical and cost-effectiveness of temporarily quadrupling the dose of inhaled steroid to prevent asthma exacerbations; a pragmatic, randomised, normal care-controlled, clinical trial	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/1014301	E5
1655	NIHR HTA	11/46/23	Project title: Early estimation of pandemic influenza Antiviral and Vaccine Effectiveness (EAVE) - use of a unique community and laboratory national linked dataset	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/114623	E5
1656	NIHR HTA	10/134/06	Project title: Protocolised trial of invasive and non-invasive weaning off ventilation	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/1013406	E5
1657	NIHR HTA	10/44/01	Project title: Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/104401	E5
1658	NIHR HTA	09/84/06	Project title: Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/098406	E5
1659	NIHR HTA	09/84/90	Project title: Vaccine effectiveness in pandemic influenza - primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1) v vaccine	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/098490	E5
1660	NIHR HTA	06/91/02	Project title: Comparison of case note review methods for evaluating quality and safety in health care	http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/069102	E5
1661	WHO ICTRP	ACTRN1260500006640	The effect of a self-management programme supported by computerised symptom feedback on quality of life in community dwelling people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN1260500006640.aspx	E2
1662	WHO ICTRP	ACTRN12605000014651	A randomised double blind study of short course systemic steroids versus conventional 14 days course in acute exacerbations of COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000014651.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1663	WHO ICTRP	ACTRN12605000019606	A cluster randomised crossover study comparing the efficacy of two models of spirometry provision in general practice on the identification and prevention of chronic obstructive pulmonary disease in smokers and ex-smokers over 35 years.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000019606.aspx	E5
1664	WHO ICTRP	ACTRN12605000037606	NIVOAD Study: Non Invasive Ventilation duration in Obstructive Airways Diseases Study	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000037606.aspx	E2
1665	WHO ICTRP	ACTRN12605000148673	A prospective observational study of cardiology patients to estimate the prevalence of coexistent obstructive airways disease using spirometry, to document cardiologists' current prescribing practices with regard to beta-blocker medications and to measure both short and long term adverse beta-blocker effects in terms of spirometry, respiratory symptoms, exacerbation rates and hospital admissions.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000148673.aspx	E5
1666	WHO ICTRP	ACTRN12605000229673	A triple-blind, placebo controlled clinical trial which is designed to determine whether a weekly dose of 1 gram oral azithromycin for one year will reduce acute infective exacerbations in adult Aboriginal Australians adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000229673.aspx	E2
1667	WHO ICTRP	ACTRN12605000249651	Effects of acute oxygen therapy on cognitive and driving performance in hypoxaemic COPD.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000249651.aspx	E5
1668	WHO ICTRP	ACTRN12605000304639	Can a novel measure of acute bronchodilator responsiveness predict improvement in exercise capacity after four weeks treatment with tiotropium bromide in subjects with chronic obstructive pulmonary disease?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000304639.aspx	E5
1669	WHO ICTRP	ACTRN12605000372684	A randomised phase 3 study to evaluate the effects of early inpatient-outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation following hospitalisation for acute exacerbations of COPD on acute healthcare utilisation, functional capacity and health-related quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000372684.aspx	E5
1670	WHO ICTRP	ACTRN12605000457640	A randomised, double-blinded, controlled trial to evaluate the effects of portable, exertional oxygen upon dyspnoea, quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000457640.aspx	E5
1671	WHO ICTRP	ACTRN12605000623695	Does home based humidification treatment reduce exacerbation frequency for people with COPD and bronchiectasis?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000623695.aspx	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1672	WHO ICTRP	ACTRN12605000678695	Does a maintenance exercise program following an eight week pulmonary rehabilitation program maintain functional exercise capacity and quality of life in patients with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000678695.aspx	E2
1673	WHO ICTRP	ACTRN12605000679684	The effect of arm endurance training, arm strength training, or a combination of strength and endurance training on supported and unsupported arm exercise capacity and arm muscle strength in patients with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000679684.aspx	E5
1674	WHO ICTRP	ACTRN12605000683639	Use of exhaled nitric oxide levels in predicting response to oral steroids in patients with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000683639.aspx	E5
1675	WHO ICTRP	ACTRN12605000703606	A randomised clinical trial examining the enhanced benefits in health outcomes with the addition of self-management education to exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000703606.aspx	E5
1676	WHO ICTRP	ACTRN12605000759695	Humidification and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory failure: impact on patient's tolerance and pattern of use	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000759695.aspx	E2
1677	WHO ICTRP	ACTRN12606000016538	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Observational and Surveillance Trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000016538.aspx	E5
1678	WHO ICTRP	ACTRN12606000074594	A multi-centre, double blind, placebo controlled, prospective study to assess safety and efficacy of orally administered killed whole cell nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) HI-1-164 in preventing episodes of acute bronchitis in patients with moderate to severe airway disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000074594.aspx	E2
1679	WHO ICTRP	ACTRN12606000076572	A multi-centre, double blind, placebo controlled, prospective study to assess safety and efficacy of orally administered killed whole cell nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) HI-1-164 in preventing episodes of acute bronchitis in patients with mild to moderate airway disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000076572.aspx	E2
1680	WHO ICTRP	ACTRN12606000082505	A randomised controlled trial of the effects of a patient self-management program compared with a pulmonary rehabilitation program on physiological, psychological and economic health outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in north - west Melbourne	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000082505.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1681	WHO ICTRP	ACTRN12606000177550	Psychological and physiological correlates of panic disorder in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and efficacy of prevention of panic anxiety using cognitive behaviour therapy	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000177550.aspx	E2
1682	WHO ICTRP	ACTRN12606000295549	The use of ambulatory monitoring devices to develop a software platform that can support the delivery of community based care for people with or at risk of developing cardiovascular or chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000295549.aspx	E5
1683	WHO ICTRP	ACTRN12606000299505	Predictors of hospital admission in patients with COPD and cost-effectiveness of the Southern Adelaide Chronic Disease Community Program	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000299505.aspx	E5
1684	WHO ICTRP	ACTRN12606000304538	A cluster randomised controlled trial of nurse and General Practitioner (GP) partnership for care of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to improve disease-related quality of life and overall health of patients with COPD and the quality of care provided to these patients with impacts on knowledge, immunisation compliance, smoking cessation and satisfaction with care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000304538.aspx	E2
1685	WHO ICTRP	ACTRN12606000369527	The Effect of Spinal Manipulation in the Management of Emphysema & Chronic Bronchitis	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000369527.aspx	E5
1686	WHO ICTRP	ACTRN12606000378527	The role of spirometry in managing chronic respiratory diseases in general practice to improve quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000378527.aspx	E2
1687	WHO ICTRP	ACTRN12606000408583	The effect of a water-based exercise program compared to a land-based exercise program on exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients with co-morbid conditions.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000408583.aspx	E5
1688	WHO ICTRP	ACTRN12606000414516	Does ventilation heterogeneity predict airway hyperresponsiveness in asthmatic and COPD patients aged over 50 years?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000414516.aspx	E5
1689	WHO ICTRP	ACTRN12606000496516	The effect of constant load cycle exercise, prescribed from a six-minute walk test, on oxygen consumption in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000496516.aspx	E5
1690	WHO ICTRP	ACTRN12606000509561	Treatment of acute bronchitis in general practice: A double blind RCT to determine the effectiveness of 500 mg amoxicillin versus placebo in reducing the duration of cough and severity of symptoms	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000509561.aspx	E5
1691	WHO ICTRP	ACTRN12607000149460	Salbutamol delivered via Metered Dose Inhaler and Spacer versus Nebuliser to induce bronchodilatation during spirometry	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000149460.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1692	WHO ICTRP	ACTRN12607000249459	Inhaled corticosteroids (ICS) in subjects with mild to moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Does Bronchodilator reversibility and an asthmatic airway phenotype predict for ICS response?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000249459.aspx	E2
1693	WHO ICTRP	ACTRN12607000271404	A single centre, double blind, placebo controlled, prospective study to assess the immunogenicity and safety of orally administered killed whole cell non-typeable Haemophilus influenzae (NTHi) HI-1-164 in smokers at risk of recurrent bronchitis (Study HI-H003)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000271404.aspx	E5
1694	WHO ICTRP	ACTRN12607000282482	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Mask, Double-Dummy Study Comparing the Efficacy and Safety of Peramivir Administered Intravenously Once Daily versus Oseltamivir Administered Orally Twice Daily in Adults with Acute Serious or Potentially Life-Threatening Influenza. To evaluate the effects on time to clinical stability associated with treatment with peramivir administered intravenously compared to oral oseltamivir in adults hospitalized with acute serious or potentially life-threatening influenza	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000282482.aspx	E5
1695	WHO ICTRP	ACTRN12607000288426	The utility of a clinical algorithm for diagnosing Obstructive Sleep Apnoea (OSA) in symptomatic patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000288426.aspx	E5
1696	WHO ICTRP	ACTRN12607000388415	The effect of including spinal manipulation in the management of chronic obstructive pulmonary disease within a standardised pulmonary rehabilitation program	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000388415.aspx	E5
1697	WHO ICTRP	ACTRN12607000482460	The effect of tiotropium bromide on ventilation perfusion heterogeneity in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000482460.aspx	E5
1698	WHO ICTRP	ACTRN12607000583448	Pumony Rehabilitation or Chronic Disease Self Managment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease to improve Disease Specific Health-Related Quality-of-Life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000583448.aspx	E5
1699	WHO ICTRP	ACTRN12607000602426	A First-in-Man Safety & Feasibility Study of Bronchoscopic Thermal Vapour Ablation (BTVA) for Lung Volume Reduction in Patients with Heterogeneous Upper Lobe Emphysema (Phase 1)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000602426.aspx	E5
1700	WHO ICTRP	ACTRN12607000618459	Correlation between Mild Hypoxemia and Limb Skeletal Muscle Function	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000618459.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1701	WHO ICTRP	ACTRN12608000079347	Combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: effects on exercise capacity and health related quality of life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000079347.aspx	E5
1702	WHO ICTRP	ACTRN12608000112369	The effect of telephone delivered health-mentoring by community and practice nurses on quality of life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease compared to usual care in the community.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000112369.aspx	E2
1703	WHO ICTRP	ACTRN12608000120370	Understanding respiratory medication persistence in Australian patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000120370.aspx	E5
1704	WHO ICTRP	ACTRN12608000126314	Evaluation of the physiological and psychological benefits of cycling and flat-ground walking training in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A randomised, single blind trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000126314.aspx	E5
1705	WHO ICTRP	ACTRN12608000167369	A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study investigating the efficacy and tolerability of adjuvant nebulised magnesium therapy in conjunction with standard emergency department treatment of acute severe exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000167369.aspx	E5
1706	WHO ICTRP	ACTRN12608000348358	The effect of continuous positive airway pressure treatment compared with usual therapy on markers of systemic inflammation, pulmonary function and respiratory-related quality of life in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea (OSA), a parallel group randomized trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000348358.aspx	E2
1707	WHO ICTRP	ACTRN12608000364370	Randomized, controlled Phase 1/2 study to evaluate the safety and effectiveness of an enhanced potency adjuvanted seasonal influenza vaccine in patients with chronic disease and the elderly	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000364370.aspx	E2
1708	WHO ICTRP	ACTRN12608000383369	Does short-form Sun-style Tai Chi improve exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?: a single blind, randomised controlled trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000383369.aspx	E5
1709	WHO ICTRP	ACTRN12608000408381	Evaluation of the Safety and Feasibility of the Portaero System Used in Transthoracic Pneumonostomy Procedure to Treat Patients With Homogeneous Emphysema	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000408381.aspx	E2
1710	WHO ICTRP	ACTRN12608000480381	Assessment of free-living physical activity on total energy expenditure using a multi-sensor armband in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with and without co-morbid physical conditions	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000480381.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1711	WHO ICTRP	ACTRN12608000487314	Can Heliox improve the sensation of breathlessness and increase exercise duration in chronic obstructive pulmonary disease; A prospective randomized trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000487314.aspx	E5
1712	WHO ICTRP	ACTRN12608000502336	Effects of inhaled magnesium on pulmonary function and walking distance of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000502336.aspx	E5
1713	WHO ICTRP	ACTRN12608000505303	Australia Phase 2 Safety and Efficacy Study of Bronchoscopic Thermal Vapour Ablation (BTVA) for Lung Volume Reduction in Patients with Heterogeneous Emphysema with Upper Lobe Predominance (Bilateral)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000505303.aspx	E5
1714	WHO ICTRP	ACTRN12608000518369	The effect of spinal manipulation on lung function in asymptomatic people with a history of respiratory disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000518369.aspx	E5
1715	WHO ICTRP	ACTRN12608000549325	The effect of high flow oxygen on carbon dioxide levels and ventilation in patients with chronic stable asthma.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000549325.aspx	E5
1716	WHO ICTRP	ACTRN12608000605392	A phase 1 trial of exercise for patients admitted to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)- the safety and feasibility of exercise programme.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000605392.aspx	E2
1717	WHO ICTRP	ACTRN12609000017224	A qualitative exploration of the needs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000017224.aspx	E5
1718	WHO ICTRP	ACTRN12609000028202	Assessment of the hyperglycaemic effect of high-dose prednisolone used for exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000028202.aspx	E5
1719	WHO ICTRP	ACTRN12609000191291	A Randomized, Double-blind, Placebo and Active-controlled, Cross-over, Multi-centre, Study with Five Single Dose Treatment Periods Evaluating Single Administration of Three Doses of Inhaled PT005 in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compared to Open-Label Marketed Formoterol (FORADIL AEROLIZER 'Registered Trade Mark') as an Active Control evaluating the changed in Forced Expiratory Volume.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000191291.aspx	E5
1720	WHO ICTRP	ACTRN12609000236291	Randomised trial comparing controlled oxygen therapy with high-flow oxygen therapy in the treatment of patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) in the pre-hospital setting	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000236291.aspx	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1721	WHO ICTRP	ACTRN12609000259246	A double-blind randomised controlled study of the anti-inflammatory effects of azithromycin 250mg daily for 12 weeks in adults with symptomatic neutrophilic airway disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000259246.aspx	E5
1722	WHO ICTRP	ACTRN12609000332224	In people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), does the use of a wheeled walker in the home and community change daily physical activity?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000332224.aspx	E5
1723	WHO ICTRP	ACTRN12609000428268	Telehealth Research Across The Community (TRAC): An evaluation of telehealth home monitoring of home care clients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure compared to usual care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000428268.aspx	E2
1724	WHO ICTRP	ACTRN12609000439246	The validity of field walking tests in prescribing lower limb exercise intensity in clinical rehabilitation for people with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000439246.aspx	E5
1725	WHO ICTRP	ACTRN12609000467235	Evaluation of autonomic control of heart rate in older male patients with chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure at rest and during sinusual respiratory arrhythmia maneuver	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000467235.aspx	E5
1726	WHO ICTRP	ACTRN12609000472279	Evaluation of a walking training program versus usual care on quality of life and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000472279.aspx	E2
1727	WHO ICTRP	ACTRN12609000631202	In people aged 45 and over with one or more chronic conditions, does the Flinders care planning program in addition to usual care, in comparison with usual care alone, improve patient competencies in chronic condition self-management	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000631202.aspx	E2
1728	WHO ICTRP	ACTRN12609000661279	A Study to Further Understand the Effects of SCH 527123 on Tissue Neutrophils in Healthy Adult Volunteers	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000661279.aspx	E5
1729	WHO ICTRP	ACTRN12609000726257	An efficacy trial testing whether older Australians (aged 60 years or more) with complex chronic disease (2 or more conditions) who receive the Flinders Model of Self-Management support program experience improved health status and reduced burden on carers (i.e. spouses) compared to those who receive a health education program.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000726257.aspx	E2
1730	WHO ICTRP	ACTRN12609000737235	The effect of a twice weekly inpatient exercise group and standard physiotherapy care of respiratory patients on uptake of Pulmonary Rehabilitation, physical activity levels and Quality of Life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000737235.aspx	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1731	WHO ICTRP	ACTRN1260900082280	The Effect of Unilateral Bronchoscopic Thermal Vapour Ablation (BTVA) on Pulmonary Function and Quality of Life in Patients with Heterogeneous Emphysema and Upper Lobe Predominance	http://www.anzctr.org.au/ACTRN1260900082280.aspx	E5
1732	WHO ICTRP	ACTRN12609000850279	In adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), is corticosteroid combined with long-acting beta-agonist effective in forced expiratory volume in one second (FEV1) values, as compared to corticosteroid?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12609000850279.aspx	E5
1733	WHO ICTRP	ACTRN12610000080022	A randomised placebo crossover trial to compare the effects of nebulised salbutamol and ipratropium driven by air and oxygen on transcutaneous carbon dioxide (CO2) levels in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000080022.aspx	E5
1734	WHO ICTRP	ACTRN12610000084088	Uncontrolled cross-sectional study, correlation between BODE index and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000084088.aspx	E5
1735	WHO ICTRP	ACTRN12610000190000	A Non-randomized Study to Evaluate the Safety and Performance of the Portaero Pneumostoma System in Patients with Severe Emphysema and Hyperinflation of the Lung	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000190000.aspx	E5
1736	WHO ICTRP	ACTRN12610000269033	Three populations of people suffering from long term conditions working with telecare devices in their home to improve their self-management ability, target clinical intervention and reduce unplanned hospital admissions when compared to three groups who receive usual care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000269033.aspx	E2
1737	WHO ICTRP	ACTRN12610000378022	The effect of oral metformin on spirometry, exercise capacity and quality of life in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and either diet-controlled type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000378022.aspx	E2
1738	WHO ICTRP	ACTRN12610000559011	Left-ventricular function and autonomic cardiac responses after short-term inpatient cardiac rehabilitation following coronary artery bypass graft (CABG) surgery: A prospective clinical trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000559011.aspx	E1
1739	WHO ICTRP	ACTRN12610000592044	A cluster randomised trial to examine the impact of early intervention by practice nurse-general practitioner (GP) teams on quality of life, health status and lung function of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000592044.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1740	WHO ICTRP	ACTRN12610000596000	Looking at sleep disturbances in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients by performing a polysomnogram	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000596000.aspx	E5
1741	WHO ICTRP	ACTRN12610000666022	In a random community sample of people 18-75 years with wheeze and dyspnea, does the response to salbutamol 400 mcg once, ipratropium 80 mcg once or budesonide 800 mcg daily for 12 weeks differ between airways disease phenotypes in lung function, disease control and quality of life?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000666022.aspx	E5
1742	WHO ICTRP	ACTRN12610000745044	For patients admitted for a suspected exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), does use of spirometry compared with no spirometry influence diagnosis and management, and is it predictive of outcomes?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000745044.aspx	E5
1743	WHO ICTRP	ACTRN12610000768099	The effect of a standardised ginseng extract on the quality of life and respiratory symptoms of patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo controlled trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000768099.aspx	E2
1744	WHO ICTRP	ACTRN12610000781044	A mixed methods study for people with chronic obstructive pulmonary disease on the effect of supervised exercise with the Chronic Disease Self-Management Program compared to the Chronic Disease Self-Management Program without supervised exercise on physical capacity.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000781044.aspx	E5
1745	WHO ICTRP	ACTRN12610000812099	Getting better at chronic care in North Queensland: A cluster randomized trial of patient-centred care delivered by Indigenous health professionals to Indigenous clients.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000812099.aspx	E2
1746	WHO ICTRP	ACTRN12610000916044	A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Single-Season Study to Assess the Efficacy and Safety of HI-164OV, an Enteric-coated Oral Vaccine Tablet Containing 45 mg HI-164 Active Substance (Inactivated, Whole Cells of Non-typeable Haemophilus influenzae, isolate 164) for Reducing the Rate and Severity of Acute Exacerbations in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000916044.aspx	E2
1747	WHO ICTRP	ACTRN12610000112965	Pilot study in chronic obstructive pulmonary disease of the effectiveness of remote telemonitoring on quality of life and health care utilisation.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12610000112965.aspx	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1748	WHO ICTRP	ACTRN12611000165987	The use of microarray analysis to examine the effects of an anti-inflammatory intervention containing statins, lycopene and fish oil in COPD.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000165987.aspx	E5
1749	WHO ICTRP	ACTRN12611000292976	In people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) does pulmonary rehabilitation combined with a cognitive behavioural therapy program for the sensation of breathlessness (BREVE) compared to pulmonary rehabilitation alone improve anxiety and functional exercise capacity at one, six and twelve months	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000292976.aspx	E2
1750	WHO ICTRP	ACTRN12611000304932	Detection of upper and lower airway obstruction in patients with normal lungs and chronic obstructive airways disease and asthma while being mechanically ventilated	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000304932.aspx	E5
1751	WHO ICTRP	ACTRN12611000369921	Physical Activity Levels During and After an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000369921.aspx	E5
1752	WHO ICTRP	ACTRN12611000459921	The effect of pulmonary rehabilitation program on self-efficacy and severity of symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000459921.aspx	E5
1753	WHO ICTRP	ACTRN12611000482965	Effects of TD-4208 on FEV1 in Subjects with COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000482965.aspx	E5
1754	WHO ICTRP	ACTRN12611000624987	An Observational Study on The Use of an Electronic Nose to Distinguish Between Bacterial and Non-Bacterial Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611000624987.aspx	E5
1755	WHO ICTRP	ACTRN12611001034921	A randomised controlled clinical trial in adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the effect of telephone health-mentoring, home-based walking and rehabilitation compared with rehabilitation only on health-related quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001034921.aspx	E5
1756	WHO ICTRP	ACTRN12611001040954	Effects of heated humidification during non-invasive ventilation on patient comfort with acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001040954.aspx	E5
1757	WHO ICTRP	ACTRN12611001088932	Amongst subjects with stable mild-moderate COPD, is dietary nitrate supplementation with beetroot juice safe and effective compared with placebo for improving submaximal exercise performance?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001088932.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1758	WHO ICTRP	ACTRN12611001182987	The role of peripheral opioid receptors in modulating breathlessness. An in vivo placebo controlled, triple arm, cross over, double blind study of naloxone and methylnaltrexone on breathlessness during exercise in people with Chronic Obstructive Airway Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001182987.aspx	E5
1759	WHO ICTRP	ACTRN12611001278921	Integrated Problem Based Management of Obstructive Airways Disease in Older people with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on quality of life.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12611001278921.aspx	E5
1760	WHO ICTRP	ACTRN12612000056897	Weight loss with a diet and exercise intervention for obese people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on high sensitivity C-reactive protein.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000056897.aspx	E5
1761	WHO ICTRP	ACTRN12612000158864	A double-blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the feasibility of omega 3 fatty acid supplementation for reducing inflammation and improving functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000158864.aspx	E5
1762	WHO ICTRP	ACTRN12612000254897	Telephone Cognitive Behavioural Therapy for the treatment of depression and anxiety associated with chronic obstructive pulmonary disease: a pragmatic randomized controlled trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000254897.aspx	E5
1763	WHO ICTRP	ACTRN12612000269831	A 12-months parallel group randomised trial of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) comparing provision of a COPD action plan with dispensed antibiotics and oral steroids, against an action plan without dispensed medications, on action plan adherence and quality of life	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000269831.aspx	E2
1764	WHO ICTRP	ACTRN12612000395831	The effect of supplemental oxygen or medical air during exercise training on exercise capacity and quality of life in people with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000395831.aspx	E5
1765	WHO ICTRP	ACTRN12612000410853	Response of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Airvo, as Measured by Carbon Dioxide Levels	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000410853.aspx	E5
1766	WHO ICTRP	ACTRN12612000441819	Response of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Variable Concentrations of Oxygen, as Measured by Carbon Dioxide	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000441819.aspx	E5
1767	WHO ICTRP	ACTRN12612000508875	Efficacy of whole-body vibration on exercise tolerance and functional performance of the lower limbs for people with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000508875.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1768	WHO ICTRP	ACTRN12612000514808	The effects of self-treatment on duration of exacerbations, health status and costs of health care in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and common co-morbidities.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000514808.aspx	E2
1769	WHO ICTRP	ACTRN12612000548831	In patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have abnormal cardiac biomarkers, compared to those who do not have abnormal cardiac biomarkers and those who do not receive ventilatory support, do the abnormalities of cardiac biomarkers normalise when the patients are in stable COPD, do they reflect underlying abnormal cardiac function and do they have higher morbidity and mortality rate?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000548831.aspx	E5
1770	WHO ICTRP	ACTRN12612000678897	Elderly respiratory patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma undergoing standardised assessment and management of frailty with comprehensive geriatric assessment, compared to those with no frailty management in terms of health outcomes at 12 months.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000678897.aspx	E2
1771	WHO ICTRP	ACTRN12612000693820	Effect of application of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on acupuncture points (Acu-TENS) compared to Sham-TENS on breathlessness and exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000693820.aspx	E5
1772	WHO ICTRP	ACTRN12612000745842	Evaluation of exercise training versus usual care on exercise capacity, muscle strength and functional performance in patients hospitalised with an acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000745842.aspx	E2
1773	WHO ICTRP	ACTRN12612000766819	Novel drug composition for the treatment of Human Asthma	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000766819.aspx	E5
1774	WHO ICTRP	ACTRN12612001056886	To investigate whether an intensive practice nurse led chronic heart and lung disease primary care in Wheatbelt general practices will reduce avoidable hospitalisations as compared to routine general practice care.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001056886.aspx	E5
1775	WHO ICTRP	ACTRN1261200111864	A randomized controlled trial over 6 months to determine the effects of fluticasone propionate on lung function symptom scores, airway inflammation and airway structural remodelling in adult subjects with smoking related COPD	http://www.anzctr.org.au/ACTRN1261200111864.aspx	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1776	WHO ICTRP	ACTRN12612001239853	A placebo controlled clinical trial on the efficacy of inhaled verapamil 10 mg stat administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary arterial pressure(PAP)>45 mmHg.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001239853.aspx	E5
1777	WHO ICTRP	ACTRN12612001263886	The effect of telerehabilitation on exercise capacity, physical activity and quality of life in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A randomised controlled trial.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001263886.aspx	E5
1778	WHO ICTRP	ACTRN12612001264875	A randomised controlled trial to evaluate the impact of a nurse delivered in-patient pulmonary programme for people in the post-acute phase of stroke recovery.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612001264875.aspx	E5
1779	WHO ICTRP	ACTRN12613000011785	Three Acute non-invasive ventilation services based in metropolitan Melbourne in the hospital ward (The Alfred Hospital), high dependency unit (Royal Melbourne Hospital) and intensive care unit (Boxhill Hospital) deliver equivalent patient outcomes and are equally cost effective.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000011785.aspx	E5
1780	WHO ICTRP	ACTRN12613000028707	The use of heated humidified high flow oxygen (AIRVO) as an adjunct to conventional oxygen delivery systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000028707.aspx	E5
1781	WHO ICTRP	ACTRN12613000046707	Inflammometry in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on health related quality of life and COPD exacerbations.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000046707.aspx	E2
1782	WHO ICTRP	ACTRN12613000081718	Effect of a home heating voucher on the cardiac functioning of older people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000081718.aspx	E2
1783	WHO ICTRP	ACTRN12613000187741	Utilising Telehealth Remote Monitoring for individuals with multiple chronic illnesses to reduce hospital admissions and improve self-management behaviours.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000187741.aspx	E2
1784	WHO ICTRP	ACTRN12613000382774	The effect of a standardised ginseng extract in patients with moderate to very severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a randomised, double-blind, placebo controlled trial	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000382774.aspx	E2
1785	WHO ICTRP	ACTRN12613000389707	Prescribed exercise to enhance aerobic capacity and strength in clinical populations	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000389707.aspx	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1786	WHO ICTRP	ACTRN12613000447752	Randomised Cross-Over Study to Investigate the Effects of Titrated Oxygen via Nasal Prongs and Airvo on Arterial Carbon Dioxide and Ventilation in Patients with an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000447752.aspx	E5
1787	WHO ICTRP	ACTRN12613000458730	Paroxetine for Anxiety in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000458730.aspx	E5
1788	WHO ICTRP	ACTRN12613000596707	Reducing the burden of lung disease: Using self-affirmation to reduce defensiveness towards health risk information among smokers with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000596707.aspx	E5
1789	WHO ICTRP	ACTRN12613000621718	In patients with an acute exacerbation of COPD, do positive expiratory pressure (PEP) devices, compared to standard physiotherapy exercises, reduce patient reported symptoms of breathlessness, cough and sputum.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000621718.aspx	E2
1790	WHO ICTRP	ACTRN12613000635763	The effect of a home telehealth intervention on healthcare outcomes and socio-economic variables in older people with chronic disease compared to a case matched control group	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000635763.aspx	E2
1791	WHO ICTRP	ACTRN12613000800729	Management of Asthma with Supportive Telehealth of Respiratory function in Pregnancy (MASTERY [copyright]): the effectiveness of a telehealth support intervention compared to usual care on maternal and neonatal outcomes in pregnant women with asthma aged 18 years and above	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000800729.aspx	E1
1792	WHO ICTRP	ACTRN12613000804785	The effect of non-invasive ventilation during exercise compared to unassisted breathing on dynamic hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000804785.aspx	E5
1793	WHO ICTRP	ACTRN12613000837729	Intravenous magnesium sulphate will improve bronchodilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared to placebo.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000837729.aspx	E5
1794	WHO ICTRP	ACTRN12613001141730	In patients undergoing resection of lung cancer, how well does quantitative computed tomography, compared to tests of pulmonary function and exercise capacity, predict postoperative outcomes?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001141730.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1795	WHO ICTRP	ACTRN126130012 23729	Implementing care coordination plus early rehabilitation in high-risk chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in transition from hospital to primary care: investigating outcomes of pilot intervention on feasibility, fidelity, patient and carer satisfaction; documentation of and progress toward patient goals; collaboration with general practice; physical activity levels and readmission.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001223729.aspx	E5
1796	WHO ICTRP	ACTRN126130012 28774	In people with COPD does the RAD in the active position (placement) reduce breathlessness compared to a sham placement.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001228774.aspx	E2
1797	WHO ICTRP	ACTRN126130012 41729	The impact of an interdisciplinary, student clinic on the functioning, disability, health and economic outcomes of people with chronic disease in regional Australia compared to an oral health student clinic for people with chronic disease.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001241729.aspx	E2
1798	WHO ICTRP	ACTRN126130012 83763	The relationship between cough reflex testing (CRT) and silent aspiration in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613001283763.aspx	E2
1799	WHO ICTRP	ACTRN126140000 29695	A randomised controlled feasibility study of Panax ginseng therapy versus placebo on the rate of exacerbation in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000029695.aspx	E5
1800	WHO ICTRP	ACTRN126140001 38684	Comparison of the health outcomes of patients with severe mental illness and at least one co-morbid chronic physical health problem who attend a physical health clinic at Fremantle Mental Health Services with a similar group of patients who are managed by a general practitioner in the community	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000138684.aspx	E5
1801	WHO ICTRP	ACTRN126140002 19684	Far North Queensland Hospital Avoidance Trial - chronic disease case management compared with usual care in reducing avoidable hospital and Emergency Department admissions.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000219684.aspx	E2
1802	WHO ICTRP	ACTRN126140002 81695	Can Acupuncture Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (Acu-TENS) reduce the rate of hospital admission for people with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000281695.aspx	E5
1803	WHO ICTRP	ACTRN126140002 96639	In patients with chronic obstructive pulmonary disease, does an electronic personalised COPD Snapshot improve GP uptake of clinical care recommendations?	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000296639.aspx	E2
1804	WHO ICTRP	ACTRN126140003 61606	Response of Patients with COPD to Hyperoxia and Normoxia, as Measured by Carbon Dioxide Levels.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000361606.aspx	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1805	WHO ICTRP	ChiCTR-CCC-12002950	COPD genomics and phenotypic characteristics research in Chinese Han race population	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4115	E1
1806	WHO ICTRP	ChiCTR-CCH-12002918	Study on the Association between Silent aspiration and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3993	E1
1807	WHO ICTRP	ChiCTR-CCH-13003487	Using the Delphi method to formulate the criteria of COPD development "fast"and"slow"and study the differences of its TCM constitution' the banlance of T-cells and ADAM33 Gene polymorphism	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4418	E1
1808	WHO ICTRP	ChiCTR-CCS-13003116	lung injury mechanism and target molecular drug research of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4388	E1
1809	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-10001029	Role of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide level in identifying acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease associated with left-heart failure in elderly patients	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=376	E1
1810	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-13003549	Study on early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5523	E1
1811	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-13003815	Early detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive approach based on continous symptom monitoring and biomarkers	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6034	E1
1812	WHO ICTRP	ChiCTR-DDT-13003990	Application of COPD screening techoniques in Chinese primary care-a diagnostic test study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6200	E1
1813	WHO ICTRP	ChiCTR-ECC-12002875	Hainan COPD migratory birds patients of circulating miRNAs screening and functional studies	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4036	E1
1814	WHO ICTRP	ChiCTR-ECC-13003974	The Association between Single Nucleotide Polymorphisms of n AchRs Gene Exons And Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Southen China Population	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6225	E1
1815	WHO ICTRP	ChiCTR-ECS-13004110	The primary value of a new lung function test criterion on COPD diagnosis: a multicentric and cross section resear	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5785	E1
1816	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-10000781	Role of versican1 in tissure repair by lung fibroblasts in chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=621	E1
1817	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-12002143	The expression and significance of human beta-defensin 2 in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2767	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1818	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-13003567	YKL-40 in patients with COPD, and its correlations with exacerbation, lung function and COPD assessment test	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5560	E1
1819	WHO ICTRP	ChiCTR-OCC-13004025	Effects of Particulate Air Pollution on Ubiquitin-Proteasome System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Oxidative Stress, inflammation and protein oxidation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6307	E1
1820	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-11001292	Effect of summer-acupoint-application-therapy (SAAT) on reducing exacerbation frequency of Chronic Lung Diseases in winter	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=114	E1
1821	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-12002398	The Study on Prevalence and Comprehensive Intervention of COPD in China	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3234	E1
1822	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003173	Airway and systemic inflammation in the overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive lung disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4704	E1
1823	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003360	The study of the microparticles in blood and bronchial alveolar lavage fluid of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5176	E1
1824	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003989	Development and Assessment of a dual referral and primary-secondary-tertiary care integrated management model for COPD- an active-controlled, parallel-cohort study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6210	E1
1825	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13003998	Etiology and Clinical Analysis of Health-care Associated Pneumonia with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5572	E1
1826	WHO ICTRP	ChiCTR-OCH-13004436	Open mouthpiece ventilation in patients with kyphoscoliosis and respiratory failure	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6094	E1
1827	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-10001621	The study on the differences in the respiratory physiology and pathogenesis of smoker COPD and non-smoker COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1695	E1
1828	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-12001888	Regulation of ghrelin on appetite in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2411	E1
1829	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-12002518	A study of presenting status of COPD patient with anxiety and depression	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3477	E1
1830	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-12002744	Understanding and improving asthma and COPD adherence in asthma and COPD patients on maintenance treatment in Chongqing areas	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3912	E1
1831	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13003447	mMRC/CAT/CCQ Questionnaire: Patient acceptance survey in the realistic application	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5270	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1832	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13003610	The value of biomarkers and low-dose CT in detecting early COPD: a multicenter prospective study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5630	E1
1833	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13004113	Detection and analysis of common biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5769	E1
1834	WHO ICTRP	ChiCTR-OCS-13004214	The clinical research on the cognitive state of patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5449	E1
1835	WHO ICTRP	ChiCTR-ONC-12002052	Evaluating the effects of Salmeterol/Fluticasone in stable COPD patients by inflammatory factors in exhaled breath condensate	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2706	E1
1836	WHO ICTRP	ChiCTR-ONRC-10000909	Serial Echocardiographic Assessment of Early Right Ventricular Dysfunction by Tissue Doppler Echocardiography & its Impact on Left Ventricular Function	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=495	E1
1837	WHO ICTRP	ChiCTR-ORC-12002173	Positive expiratory pressure (PEP) device during six minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2837	E1
1838	WHO ICTRP	ChiCTR-ORC-13003451	Effect of add-on therapy of theophylline in early stable COPD patients treated with tiotropium bromide inhalation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5356	E1
1839	WHO ICTRP	ChiCTR-PRC-09000532	The Study on Prevalence and Comprehensive Intervention of COPD in China	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=868	E1
1840	WHO ICTRP	ChiCTR-PRCH-13003814	Severity evaluation and prognostic risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6036	E1
1841	WHO ICTRP	ChiCTR-RCC-08000319	Construction of prediction model in respiratory disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1078	E1
1842	WHO ICTRP	ChiCTR-RCC-13003660	Metabonomics Common Characteristics of COPD About Traditional Chinese Medicine Kidney Depletion-Phlegm-Stasis Syndrome and Uygur Medicine Abnormal Savda Syndrome	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5708	E1
1843	WHO ICTRP	ChiCTR-TNC-11001270	Salmeterol / fluticasone propionate for inflammation in COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=136	E1
1844	WHO ICTRP	ChiCTR-TNRC-08003057	A study of the physiological mechanisms in response to exercise endurance training in patients with stable COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1887	E1
1845	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-07000177	Randomized controlled study on combination therapy of tiotropium bromide and sustained-release theophylline for moderate stable COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1211	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1846	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-08000131	PEACE Study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1257	E1
1847	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-08000215	Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)--budesonide/formoterol clinical study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1174	E1
1848	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-08000273	Clinical study of inhaling Bronchodilator with heliox driven for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1121	E1
1849	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000301	Prospective Study of Control of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1095	E1
1850	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000367	A randomized control trial of six months low-dose erythromycin treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1031	E1
1851	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000442	The effects of salmeterol/fluticasone on circulating biomarker in stable chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=957	E1
1852	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000460	Placebo-controlled study on efficacy and safety of N-acetylcysteine high dose in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=939	E1
1853	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000530	Clinical study of Chinese herbs for reinforcing SHEN and supplementing QI in the cure of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=870	E1
1854	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09000533	Clinical study of treating the intestine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the mechanism of the lung-intestine connection	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=867	E1
1855	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-09003117	Clinical study of treating the intestine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the mechanism of the lung-intestine connection	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1648	E1
1856	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10000943	Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)--clinical study of Tiotropium combined Theophylline	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=462	E1
1857	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10000969	Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)--clinical study of Symbicort® Turbuhaler® combined Theophylline	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=436	E1
1858	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10001009	Multidisciplinary Intervention for Improving the Health Related Quality of life in Patients with COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=396	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1859	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-10001088	The efficacy and safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate 50/500ug BD vs Ipratropium/Albuterol 36/206ug QID in Chinese patients with moderate-to-severe COPD: A 12-week, multicentre, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=317	E1
1860	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001171	Jizhi syrup for acute cough due to acute bronchitis(wind-heat syndrome): A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre randomized clinical trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=234	E1
1861	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001304	A 6-month, double-blind, randomised, multicenter, multinational trial to investigate the effect of 500µg roflumilast tablets once daily versus placebo on pulmonary function in patients with COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=102	E1
1862	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001406	Comprehensive Traditional Chinese Medicine Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1583	E1
1863	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001409	Research on traditional Chinese therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1469	E1
1864	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-11001460	Therapeutic effect evaluation of sequential treatment with syndrome differentiation for AECOPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=1574	E1
1865	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12001928	Clinical Research on the Effect of Yiqigubiao Pills on Stable Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (stable COPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2380	E1
1866	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12001958	Efficacy of community-based health management program for COPD: a cluster, randomized, controlled trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2548	E1
1867	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002058	Multicenter randomized controlled clinical study of inhaled budesonide suspension and inject methylprednisolone sodium succinate in AECOPD patients	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2717	E1
1868	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002133	Safety and effectiveness of the high-frequency chest wall oscillation (HFCWO) versus intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2834	E1
1869	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002178	Safety and efficacy of the treatment of T-Temporary positive expiratory pressure versus Intermittent Positive Pressure Ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GOLD levels 3 and 4)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=2911	E1
1870	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002559	The Effects of a Transitional Care Programme on Patients with Chronic Diseases at High Risk for Readmission: A Randomized Controlled Trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3558	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1871	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002672	Open mouthpiece pressure assisted controlled	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3727	E1
1872	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002723	Analysis of roxithromycin in the treatment of AECOPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3810	E1
1873	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-12002889	Effect and safety of Shenmai injection in the treatment of Chronic obstructive pulmonary disease complicated with chronic pulmonary heart disease (both Qi and Yin deficiency): a multicenter, randomized, blinding, controlled trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4012	E1
1874	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003068	Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, exercise capacity and health status in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4316	E1
1875	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003184	Research for AECOPD individualized treatment in China Jiangnan	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4624	E1
1876	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003220	Prognostic influence of antidepressant treatment for stable chronic obstructive pulmonary disease patients with depression	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4819	E1
1877	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003239	Xin 'an medical prevention and treatment of lung distension (chronic obstructive pulmonary disease) clinical research - school capsule treatment of lung distension (chronic obstructive pulmonary disease plateau), lung and kidney deficiency, phlegm and blood stasis resistance pulmonary syndrome patients multicenter, randomized, double-blind, placebo parallel controlled clinical study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4856	E1
1878	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003240	The auxiliary Effect of Lianhuaqingwen (LHQW) on The Airway Inflammation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD)	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4634	E1
1879	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003257	A prospective, multicenter, randomized study to evaluate the efficacy of mobile phone based Internet of Things in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4962	E1
1880	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003330	The effect of ultrasonic nebulization with warming and oxygen on patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5131	E1
1881	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003400	The effects of the respiratory movement training in a feedback regulation involving low-frequency electrical stimulation on respiratory function in patients with pulmonary diseases	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4577	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1882	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003442	COPD screening and the effect of an Structured Educational Program on Outcomes of COPD in Primary Care: A 1-year, multicentre, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group study	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4608	E1
1883	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003531	the syndromes stable phase investigation and clinical research of Chinese medicine treatment in Chronic obstructive pulmonary disease patients	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5250	E1
1884	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003648	Variable Dose VS Conventional Fixed Dose Corticosteroids Therapy in Hospitalized Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=5112	E1
1885	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13003936	A clinical research on prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by traditional Chinese medicine	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=4387	E1
1886	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-13004029	Inflammation of COPD stabilization characteristics and mechanism of Chinese medicine intervention collaborative research	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=6254	E1
1887	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-14004404	A Randomized Controlled Trial of Health Qigong for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehabilitation	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=7897	E1
1888	WHO ICTRP	ChiCTR-TRC-14004427	Comparison of two systems of chest physiotherapy -temporary positive airway pressure (TPEP) and lung flute in patients with severe COPD	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=7950	E1
1889	WHO ICTRP	ChiCTR-TTRCC-12002761	Extrinsic PEP and six minute walk test in patients with COPD: a randomized cross-over trial	http://www.chictr.org/en/proj/show.aspx?proj=3728	E1
1890	WHO ICTRP	CTRI/2008/091/000062	ON-CALL PHYSIOTHERAPY IN ACUTE COPD EXACERBATIONS IN A RURAL HOSPITAL: A SINGLE BLIND RANDOMISED CONTROL TRIAL	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=102	E1
1891	WHO ICTRP	CTRI/2008/091/000154	A open-labelled, prospective, randomized, two-arm, parallel group 4-week clinical study to assess efficacy & safety of doxophylline extended release 800 mg OD vs doxophylline 400 mg BD in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=171	E1
1892	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000017	Role of sildenafil in secondary pulmonary artery hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=300	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1893	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000111	An open label, comparative, multicentric study to assess the efficacy and safety of fixed dose combination of Formoterol fumarate & Mometasone furoate Dry Powder Inhaler DPI and fixed-dose combination of Formoterol fumarate & Budesonide Dry Powder Inhaler (DPI) for the treatment of bronchial asthma and or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=374	E1
1894	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000112	TO COMPARE THE EVALUATION OF EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF COMBINATION OF SALBUTAMOL 2 mg + BROMHEXINE HCl 8 mg + GUAIFENESIN 100 mg (ASCORIL EXPECTORANT VS SALBUTAMOL 2 mg + GUAIFENESIN 100 mg EXPECTORANT VS SALBUTAMOL 2 mg + BROMHEXINE HCl 8 mg IN THE TREATMENT OF PRODUCTIVE COUGH ASSOCIATED WITH ACUTE BRONCHITIS, AECB, PNEUMONIA AND ASTHMATIC BRONCHITIS IN INDIAN POPULATION	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=375	E1
1895	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000179	A randomized, double blind, prospective, single dose, placebo-controlled, cross over study to evaluate efficacy and safety of arformoterol inhalation solution (R,R-Formoterol) delivered by a nebulizer in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=437	E1
1896	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000215	An open, prospective, multicentre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of Revolizer in healthy volunteers and in subjects with mild asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=468	E1
1897	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000436	A Pilot study on the use of Allogeneic Mesenchymal stem cells with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=654	E1
1898	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000586	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of peak flow master in healthy volunteers and in subjects with mild Asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=786	E1
1899	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000785	A phase III, open-label, non-randomized, single arm study to assess the efficacy and safety of a Budesonide/Formeterol fumarate/Tiotropium bromide fixed dose combination in MDI for the treatment of the patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=955	E1
1900	WHO ICTRP	CTRI/2009/091/000856	A Prospective, Non-Randomized Feasibility Study of the Hemolung? Respiratory Assist System in COPD Patients with Acute Respiratory Failure that are at a 50% Risk of Failing Non Invasive Ventilation (NIV)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1015	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1901	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/00126	An open, multi-centric clinical trial of Guaifenesin 1200 mg and Codeine Phosphate 60 mg Extended Release Tablets in-patients suffering from Cough associated with the common cold, inhaled irritants and stable chronic bronchitis.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1341	E1
1902	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/000495	A gamma scintigraphy study to determine the lung deposition of inhaled aerosolized radiolabeled budesonide/formoterol(200/6mcg)in patients with COPD and Asthma (Phase IV study)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1670	E1
1903	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001387	An open labeled, cross-over comparative, multicentric study to assess the efficacy and safety of submicronic salbutamol sulphate in 30% ethanol nebulization in hypoxemic conditions and pulmonary hypertension	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2177	E1
1904	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001388	Multi center comparative phase-2 clinical trial to assess the efficacy and safety of L-arginine inhalation in treatment of secondary pulmonary hypertension & associated diseases	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2178	E1
1905	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001389	Phase-2 comparative clinical trial to assess the efficacy and safety of sodium nitrite inhalation in treatment of secondary pulmonary hypertension & hypoxemic conditions	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2179	E1
1906	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001390	Phase-2 comparative clinical trial to assess the efficacy and safety of sodium nitroprusside inhalation in treatment of secondary pulmonary hypertension & hypoxemic conditions (as a life saving/supporting procedure)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2180	E1
1907	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/001393	An open labeled, cross-over comparative, multicentric study to assess the efficacy and safety of submicronic salbutamol by dry powder inhalation (DPI) in hypoxemic conditions associated with or leading to pulmonary hypertension	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2182	E1
1908	WHO ICTRP	CTRI/2010/091/006080	Effectiveness of a locally developed Pulmonary Rehabilitation programme on Functional Capacity, Perceived Dyspnoea, and Quality of Life in COPD Patients in Trivandrum.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2474	E1
1909	WHO ICTRP	CTRI/2011/07/001873	A one year phase III randomized, open, parallel group study to know the role of doxycycline in treatment of chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3033	E1
1910	WHO ICTRP	CTRI/2011/07/001887	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Proof of Concept, study of 12 week treatment with RBx 10017609 in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2762	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1911	WHO ICTRP	CTRI/2011/07/001897	An open prospective real world observational study of use of long term doxycycline in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2961	E1
1912	WHO ICTRP	CTRI/2011/08/001936	A randomized, double blind, multicentric, placebo controlled, phase ? II study assessing the safety and efficacy of intravenous ex-vivo cultured adult allogeneic mesenchymal stem cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3278	E1
1913	WHO ICTRP	CTRI/2011/08/001945	COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF MUSIC AND PROGRESSIVE MUSCLE RELAXATION FOR ANXIETY IN COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3198	E1
1914	WHO ICTRP	CTRI/2011/09/001988	Comparative efficacy of oral N-Acetyl Cysteine Versus inhaled Fluticasone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD) - NIL	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3455	E1
1915	WHO ICTRP	CTRI/2011/09/001994	A MULTICENTRIC OPEN CLINICAL TRAIL TO EVOLVE A EFFICACIOUS HOMOEOPATHIC MEDICINES IN SIMPLE AND MUCOPURULENT CHRONIC BRONCHITIS WITH REGARD TO IMPROVEMENT IN SYMPTOM COMPLEX OF SIMPLE AND MUCOPURULENT CHRONIC BRONCHITIS"	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=599	E1
1916	WHO ICTRP	CTRI/2011/091/000042	Study of efficacy of of 4-weeks doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms-a randomized, open-labeled, pilot trial	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2563	E1
1917	WHO ICTRP	CTRI/2011/091/000182	A randomized double blind parallel group comparative study to evaluate efficacy and safety of triplet combination (Ciclosonide, Tiotropium bromide and Formoterol) and dual combination (Tiotropium bromide and Formoterol) in mild to moderate cases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2694	E1
1918	WHO ICTRP	CTRI/2011/11/002138	A Pilot Study To Evaluate The Effect Of N-Acetyl Cysteine (NAC) On The Bronchodilator Response With Inhaled Salbutamol And Ipratropium In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3619	E1
1919	WHO ICTRP	CTRI/2011/11/002142	Clinical Evaluation of Vyaghri Haritaki in the Management of Chronic Bronchitis. - ACT-BTS-2010	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3701	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1920	WHO ICTRP	CTRI/2012/01/002347	Assessment of the efficacy and safety of the fixed-dose combination of levofloxacin plus cefpodoxime versus levofloxacin, cefpodoxime and amoxicillin/clavulanic acid monotherapy in patients with community acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4030	E1
1921	WHO ICTRP	CTRI/2012/02/002427	Clinical Evaluation of Vyaghri Haritaki in the Management of Chronic Bronchitis - IMCRP- BTS-2010-2011	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4144	E1
1922	WHO ICTRP	CTRI/2012/03/002477	A randomized, double blind, placebo controlled, prospective, multicentre, two arm, parallel study to assess efficacy, safety and tolerability of cough mixture of Levosalbutamol Sulphate 0.5 mg, Ambroxol Hydrochloride 15 mg and Guaiphenesin 50 mg per 5ml syrup in the symptomatic treatment of patients suffering from productive cough associated with acute bronchitis.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4322	E1
1923	WHO ICTRP	CTRI/2012/04/002546	A randomized, open label study to determine the relative bioavailability of inhaled indacaterol given with and without oral activated charcoal for two formulations of indacaterol- lactose blend formulation and Pulmosphere based formulation in healthy adult subjects.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4443	E1
1924	WHO ICTRP	CTRI/2012/09/002961	A phase 3 prospective, randomized, open labelled multicentric, parallel group, three arms clinical study to evaluate the efficacy and safety between monotherapy of Glenmarks Roflumilast 500mcg tablet and combination therapy of roflumilast 500mcg tablet plus tiotropium 9mcg inhalation and combination therapy of roflumilast 500mcg tablet plus salmeterol 25mcg inhalation in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4887	E1
1925	WHO ICTRP	CTRI/2012/11/003087	A randomized, open label, active-controlled, parallel group, multicenter 6 weeks study to determine safety, tolerability and efficacy of nebulised formulation of Formoterol Budesonide combination in comparison with pressurized meter dose formulation of Formoterol Budesonide combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5440	E1
1926	WHO ICTRP	CTRI/2012/11/003162	An open label clinical trial to study the effect of atorvastatin on COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5583	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1927	WHO ICTRP	CTRI/2012/12/003177	An Open label, Phase III, Randomized, Parallel Group, Prospective, Multicentre Clinical Trial for Evaluation of Efficacy and Safety of IN-ALR-01 versus IN-ALR- 01 with Tiotropium or Salmeterol in Patients with Moderate to Severe COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5475	E1
1928	WHO ICTRP	CTRI/2012/12/003218	Hypothesis Generating Pilot Study on the Effects of Pranac Healing on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Randomized Control Trial, Double Blind Placebo Control	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5387	E1
1929	WHO ICTRP	CTRI/2012/12/003223	Effect of Rosuvastatin in patients of Chronic Obstructive Airway Disease with Pulmonary Arterial Hypertension-A Randomised Prospective Study	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5466	E1
1930	WHO ICTRP	CTRI/2013/02/003386	A cross-sectional, multi-country, observational study of adult patients with respiratory diseases in the Asia Pacific region. - APBORD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5908	E1
1931	WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003475	A CLINICAL STUDY ON KASA IN CHILDREN & ITS MANAGEMENT WITH VYAGHRI HARITAKI AVALEHA AND VASA AVALEHA.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6024	E1
1932	WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003489	Cross cultural validation of clinical COPD questionnaire (CCQ) into Indian regional language (Kannada)	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6177	E1
1933	WHO ICTRP	CTRI/2013/03/003506	Testing the role of classical homeopathy in COPD an open observational trial	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5768	E1
1934	WHO ICTRP	CTRI/2013/07/003827	Acute effects of Tiotropium alone and in combination with Formoterol in patients with COPD: Comparison of three regimens	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6367	E1
1935	WHO ICTRP	CTRI/2013/08/003872	CLINICAL STUDY ON ROLE OF AGASTYA HARITAKI RASAYANA IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC BRONCHITIS	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6741	E1
1936	WHO ICTRP	CTRI/2013/09/004004	A multicenter, non-randomized, open-label observational study to assess effectiveness of indacaterol as measured by patient reported outcomes in COPD patients in real life settings - INFLOW	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3458	E1
1937	WHO ICTRP	CTRI/2013/12/004210	Predictive factors for mortality during hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - nil	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7300	E1
1938	WHO ICTRP	CTRI/2014/01/004296	Effectiveness of periodontal therapy on quality of life, lung function, exacerbation rates and lung inflammation Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD) patients- Non randomized control trial	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7338	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1939	WHO ICTRP	CTRI/2014/01/004370	An Open-label, Prospective, Three Arm, Parallel Group, Randomized, Multicentric Phase-III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety between monotherapy of oral Roflumilast 0.5mg Tablet and combination therapy of Roflumilast 0.5 mg tablet plus Salmeterol 25mcg oral inhaler and combination therapy of Roflumilast 0.5 mg tablet plus Tiotropium 9mcg oral inhaler in adult patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8319	E1
1940	WHO ICTRP	CTRI/2014/02/004432	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of Zerostat-VT Spacer in healthy volunteers and in subjects with mild asthma or COPD	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8582	E1
1941	WHO ICTRP	CTRI/2014/03/004448	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, Usability, preference and satisfaction on use of Zerostat Spacer in healthy Volunteers and in subjects with mild asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8600	E1
1942	WHO ICTRP	CTRI/2014/03/004462	An open, prospective, single centre study to assess the confidence, usability, preference and satisfaction on use of Zerostat V Spacer in healthy volunteers and in subjects with mild asthma or COPD.	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8601	E1
1943	WHO ICTRP	DRKS00000029	Exercise in severe COPD: Is walking different to stair-climbing?	http://www.drks.de/DRKS00000029	E5
1944	WHO ICTRP	DRKS00000031	Clinical impact of leak compensation during non-invasive ventilation	http://www.drks.de/DRKS00000031	E2
1945	WHO ICTRP	DRKS00000239	Acceptance of a Telemedical Intervention in Patients with COPD - ATICO	http://www.drks.de/DRKS00000239	E5
1946	WHO ICTRP	DRKS00000284	Impact of systemic manifestations/comorbidities on clinical state, prognosis and utilisation of health care resources in patients with COPD - COSYCONET-Kohorte	http://www.drks.de/DRKS00000284	E5
1947	WHO ICTRP	DRKS00000312	Symptom trajectories in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or lung cancer - a prospective longitudinal study - SYMPATIE study	http://www.drks.de/DRKS00000312	E5
1948	WHO ICTRP	DRKS00000476	Experiences of crises in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or lung cancer and their carers - a qualitative interview study	http://www.drks.de/DRKS00000476	E5
1949	WHO ICTRP	DRKS00000520	Quality of sleep during noninvasive positive pressure ventilation with high inspiratory pressures in patients with stable hypercapnic COPD	http://www.drks.de/DRKS00000520	E5
1950	WHO ICTRP	DRKS00000632	Identification of exacerbation markers in chronic inflammatory airway diseases	http://www.drks.de/DRKS00000632	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1951	WHO ICTRP	DRKS00000639	Effects of high-intensity noninvasive positive pressure ventilation on minute ventilation in stable hypercapnic COPD	http://www.drks.de/DRKS00000639	E5
1952	WHO ICTRP	DRKS00000705	Monocentric, randomized study to investigate the impact of telemonitoring on the frequency of hospital admissions due to exacerbations in patients with chronic obstructive lung disease under the observance of atmospheric conditions	http://www.drks.de/DRKS00000705	E2
1953	WHO ICTRP	DRKS00000710	Continuous positive airway pressure during stair climbing in patients with very severe COPD	http://www.drks.de/DRKS00000710	E2
1954	WHO ICTRP	DRKS00000714	Impact of alveolar target-volume in noninvasive positive pressure ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized cross-over trial.	http://www.drks.de/DRKS00000714	E5
1955	WHO ICTRP	DRKS00003315	Prevalence and severity of urinary incontinence in patients with chronic obstructive pulmonary disease COPD - a patient survey.	http://www.drks.de/DRKS00003315	E5
1956	WHO ICTRP	DRKS00003541	Assessment of small airway diseases by inert gas washout testing. Evaluation of N2-single and multiple breath washout versus a double tracer single breath technique in healthy adults and patients with small airway diseases	http://www.drks.de/DRKS00003541	E5
1957	WHO ICTRP	DRKS00003550	ATP levels and P2R expression in acute lung inflammation such as ARDS and pneumonia	http://www.drks.de/DRKS00003550	E5
1958	WHO ICTRP	DRKS00004221	Acute impact of inspiratory muscle training on patients with stable hypercapnic COPD	http://www.drks.de/DRKS00004221	E5
1959	WHO ICTRP	DRKS00004257	Effectivity of different oxygen therapy devices in patients with chronic lung disease in the inflight environment: oxygen cylinders vs. oxygen concentrators	http://www.drks.de/DRKS00004257	E5
1960	WHO ICTRP	DRKS00004609	Efficiency of inspiratory muscle Training (IMT) as an adjunct to pulmonary Rehabilitation (PR) in patients with COPD. A randomised, placebo controlled, single blinded study.	http://www.drks.de/DRKS00004609	E2
1961	WHO ICTRP	DRKS00004807	The effect of liftfree mobilization on the pulmonary ability and quality of life among patients suffering from COPD level III-IV	http://www.drks.de/DRKS00004807	E5
1962	WHO ICTRP	DRKS00005072	Image-Based Structural and Functional Phenotyping of the COSYCONET Cohort Using MRI and CT (MR COPD). - MR COPD	http://www.drks.de/DRKS00005072	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1963	WHO ICTRP	DRKS00005637	espiratory muscle activation by respiratory muscle training in patients with advanced COPD - EMG-Train COPD	http://www.drks.de/DRKS00005637	E2
1964	WHO ICTRP	DRKS00005639	Respiratory muscle activation in COPD during noninvasive mechanical ventilation - HiLo NPPV	http://www.drks.de/DRKS00005639	E5
1965	WHO ICTRP	DRKS00005720	Noninvasive ventilation versus supplemental oxygen supply during walking in patients with severe COPD	http://www.drks.de/DRKS00005720	E5
1966	WHO ICTRP	DRKS00005979	The effect of wohole body vibration training therapy on patients with acute exacerbated COPD	http://www.drks.de/DRKS00005979	E2
1967	WHO ICTRP	EUCTR2004-000025-29-SE	Full title of the trial : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study, to assess the efficacy and safety of 4 doses of QAB149 (50, 100, 200 & 400 µg) delivered via a multiple dose inhaler and 1 dose of QAB149 (400 µg) delivered via a single dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - Not applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000025-29	A3
1968	WHO ICTRP	EUCTR2004-000288-89-ES	A 24 week, double blind, randomized study to investigate the effect of 500 µg Roflumilast tablets once daily versus placebo on parameters indicative of hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease - HERO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000288-89	A3
1969	WHO ICTRP	EUCTR2004-000404-40-IE	A double-blind, randomised, placebo controlled study to investigate chronic intermittent “pulse” therapy of moxifloxacin as a prevention of acute exacerbation in out-patients with chronic bronchitis. - PULSE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000404-40	E2
1970	WHO ICTRP	EUCTR2004-000789-11-DE	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group multicentre study to evaluate the anti-inflammatory activity of GW842470 4mg twice daily on pulmonary hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000789-11	E5
1971	WHO ICTRP	EUCTR2004-001168-28-IS	A 12-month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, multicenter efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5µg bid and 2x80/4.5 µg bid compared to Formoterol Turbuhaler 2x4.5µg bid and Placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - SUN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001168-28	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1972	WHO ICTRP	EUCTR2004-001183-41-CZ	A 6-month, double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicenter, efficacy and safety study of Symbicort® pMDI 2x160/4.5µg and 2x80/4.5µg bid compared to Formoterol Turbuhaler, Budesonide pMDI (& the combination) and Placebo in chronic obstructive pulmonary disease patients (COPD). - SHINE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001183-41	A3
1973	WHO ICTRP	EUCTR2004-001688-23-ES	A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial of the efficacy, safety and tolerability of 12 months of once daily treatment with 1 mg of RO3300074 in patients with symptomatic emphysema secondary to alpha-1-antitrypsin deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001688-23	E1
1974	WHO ICTRP	EUCTR2004-001724-20-HU	A randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, crossover study to assess the onset of action of two inhalations of Symbicort 160/4.5µg compared with two inhalations of Seretide 25/250µg, two inhalations of Ventoline 100µg, and placebo, delivered by pressurised metered dose inhalers, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - OSSCAR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001724-20	A3
1975	WHO ICTRP	EUCTR2004-001806-29-HU	A multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study, including an additional open label tiotropium group, to assess the efficacy, safety and tolerability of different doses of orally inhaled AD 237 administered once daily for 28 days in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001806-29	E5
1976	WHO ICTRP	EUCTR2004-002089-39-HU	A randomized, multi-center, placebo controlled 24 week study to compare the efficacy and safety of formoterol Certihaler™ 10µg b.i.d., tiotropium HandiHaler® 18µg o.d. and tiotropium HandiHaler® 18µg o.d. in combination with formoterol Certihaler™ 10µg b.i.d. in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - Not applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002089-39	A3
1977	WHO ICTRP	EUCTR2004-002166-38-DE	A 12-week randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tiotropium 18µg q.d. in patients with COPD and a concomitant diagnosis of asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002166-38	A3
1978	WHO ICTRP	EUCTR2004-002216-28-GB	A multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof of concept trial to assess the effects of a subject-optimized dose of UK-369,003 Modified Release on exercise capacity in subjects with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. - Not Applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002216-28	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1979	WHO ICTRP	EUCTR2004-002362-37-SE	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, four way crossover study to examine efficacy (FEV1), safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single and repeat doses of GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002362-37	E5
1980	WHO ICTRP	EUCTR2004-002769-18-FI	A 28-day, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, anti-inflammatory effect and steady-state pharmacokinetics of SB-681323 7.5 mg per day in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002769-18	E5
1981	WHO ICTRP	EUCTR2004-003833-15-GB	A randomised parallel group study to investigate the effect of Seretide withdrawal in COPD using non-invasive biomarkers and physiological measurements - The effect of Seretide withdrawal on lung inflammation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003833-15	A3
1982	WHO ICTRP	EUCTR2004-004095-37-DE	An exploratory, multi-center, randomized, open-label, single dose, crossover study to assess the safety and tolerability of 200µg of QAB149, delivered via a MDDPI, with or without the co-administration of water, with inhalation of 50µg of salmeterol, via a MDDPI, as an active comparator, in adult and adolescent patients with stable persistent asthma, or patients with COPD. - Not applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004095-37	E5
1983	WHO ICTRP	EUCTR2004-004442-40-AT	500µg roflumilast once daily in combination with 50µg salmeterol twice daily versus 50µg salmeterol twice daily alone over 52 weeks in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004442-40	A3
1984	WHO ICTRP	EUCTR2004-005238-37-DE	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (25 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from a hard polyethylene capsule via the HandiHaler(R) 2 and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Efficacy, pharmacokinetics and safety of salmeterol inhalation powder, hard capsules	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005238-37	A3
1985	WHO ICTRP	EUCTR2005-000366-39-DE	Effect of Oxis on the Efficacy of Mucociliary Clearance in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000366-39	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1986	WHO ICTRP	EUCTR2005-000841-12-DE	A randomised open label, six way, cross-over scintigraphic evaluation of the effect of inspiratory flow rate on lung and oropharyngeal deposition with the Respimat(R) inhaler vs a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) using Berodural(R) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000841-12	A3
1987	WHO ICTRP	EUCTR2005-000918-13-DE	A single dose, placebo-controlled, randomized, double-blind, double-dummy, crossover efficacy, pharmacokinetics and safety comparison of salmeterol inhalation powder (12.5 µg, 25 µg and 50 µg salmeterol), administered as the xinafoate salt from hard polyethylene capsules via the HandiHaler(R) 2, and Serevent(R) Diskus(R) (50 µg salmeterol) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Efficacy, pharmacokinetics and safety of salmeterol inhalation powder, hard capsules	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000918-13	A3
1988	WHO ICTRP	EUCTR2005-001043-32-GB	A PROOF OF CONCEPT STUDY TO EVALUATE THE DOSE RESPONSE FOR THE SYSTEMIC BENEFIT RISK RATIO OF INHALED FLUTICASONE PROPIONATE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - SYSTEMIC AND LOCAL EFFECTS OF INHALED FLUTICASONE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001043-32	E5
1989	WHO ICTRP	EUCTR2005-001090-10-SE	A randomised, double blind, double dummy, multicentre phase III study comparing the efficacy of budesonide/formoterol (Symbicort® forte Turbuhaler®) and oral prednisolone + formoterol (Oxis® Turbuhaler) during two weeks, in COPD patients with an acute exacerbation, followed by twelve weeks open follow up period with budesonide/formoterol (Symbicort forte Turbuhaler) - SPACE - SPACE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001090-10	E5
1990	WHO ICTRP	EUCTR2005-001527-11-HU	A Pivotal, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Injectable Insulin in Patients With Diabetes and COPD or Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001527-11	E2
1991	WHO ICTRP	EUCTR2005-002138-36-GB	Randomised placebo controlled trial of low dose prednisolone for 3-years in subjects with chronic obstructive pulmonary disease with a sputum eosinophilia - Randomised trial of long term prednisolone in COPD with eosinophilia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002138-36	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
1992	WHO ICTRP	EUCTR2005-002584-90-GB	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effect of Oral Dosing with AZD8309 on Airway Inflammation as Assessed in Induced Sputum after Challenge with Inhaled Lipopolysaccharide (LPS). - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002584-90	E5
1993	WHO ICTRP	EUCTR2005-003249-15-DE	Efficacy and tolerability of Bronchipret® Saft for the treatment of acute bronchitis in adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter Phase IV study - Acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003249-15	E5
1994	WHO ICTRP	EUCTR2005-003297-13-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the effect of Symbicort® and Pulmicort® on HAT and HDAC expression and activity in induced sputum cells obtained from COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003297-13	E2
1995	WHO ICTRP	EUCTR2005-003344-62-GB	Effect of theophylline on histone deacetylase activity: enhancement of in-vitro glucocorticoid function in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003344-62	E2
1996	WHO ICTRP	EUCTR2005-003459-12-IE	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Phase III/IV Study to compare the Efficacy and Safety of 60 mg/kg body weight of Zemaira® weekly i.v. administration with Placebo weekly i.v. administration in Chronic Augmentation and Maintenance Therapy in Subjects with Emphysema due to Alpha1-Proteinase Inhibitor Deficiency - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003459-12	E1
1997	WHO ICTRP	EUCTR2005-003651-12-ES	NAC EFFECT ON OXIDATIVE STRESS AND MUSCLE FUNCTION IN COPD PATIENTS. Efecto de NAC en estrés oxidativo y función muscular en pacientes con EPOC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003651-12	E2
1998	WHO ICTRP	EUCTR2005-003693-14-DE	In-vivo deposition of formoterol after inhalation of a single dose of Formoterol HFA- MDI (Chiesi), and Foradil P inhalation powder (Novartis) in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003693-14	E5
1999	WHO ICTRP	EUCTR2005-003713-32-GB	A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of UK-500,001 Dry Powder for Inhalation (DPI) in adults with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - NA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003713-32	A3
2000	WHO ICTRP	EUCTR2005-003937-42-AT	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD. A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo - AURA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003937-42	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2001	WHO ICTRP	EUCTR2005-003938-18-DE	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD. A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo - HERMES	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003938-18	A3
2002	WHO ICTRP	EUCTR2005-004110-32-GB	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase II Study to Assess The Efficacy of AZD9056 (single oral 400 mg dose) when Administered for 4 Weeks in Patients with Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004110-32	E5
2003	WHO ICTRP	EUCTR2005-004287-23-DE	Safety and Dose-Ranging Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004287-23	A3
2004	WHO ICTRP	EUCTR2005-004291-20-AT	Studie zur Wirksamkeit von hyperkalorischer Ernährung und Androgengabe auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von Patienten mit schwerer COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004291-20	E2
2005	WHO ICTRP	EUCTR2005-004412-70-IT	A 12-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL WITH 40-WEEK FOLLOW-UP EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF VARENICLINE TARTRATE FOR SMOKING CESSATION IN PATIENTS WITH MILD-TO-MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004412-70	E2
2006	WHO ICTRP	EUCTR2005-004419-31-GB	A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way incomplete block crossover study, to examine efficacy, safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single and repeat administration of three inhaled doses (25, 100 and 400 µg once daily) of GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004419-31	E5
2007	WHO ICTRP	EUCTR2005-004434-40-GB	A randomised, double-blind, double dummy, 3 way cross-over study evaluating the effects of Seretide 50/500mcg twice daily plus tiotropium bromide 18mcg once daily compared with the individual treatments (tiotropium bromide 18mcg alone and Seretide 50/500mcg alone) in the treatment of subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004434-40	E5
2008	WHO ICTRP	EUCTR2005-005044-40-GB	A Phase 2a Study To Investigate The Effects Of AER 002 On Mucociliary Clearance In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005044-40	E5
2009	WHO ICTRP	EUCTR2005-005080-28-AT	Effect of roflumilast in COPD patients treated with salmeterol. A 24 week, double blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo - EOS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005080-28	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2010	WHO ICTRP	EUCTR2005-005101-39-DE	A 52-WEEK RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL, TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 200 µg OF THE ANTICHOLINERGIC LAS 34273 COMPARED TO PLACEBO, BOTH ADMINISTERED ONCE DAILY BY INHALATION, IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE, STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ACCLAIM I	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005101-39	A3
2011	WHO ICTRP	EUCTR2005-005148-16-ES	Ensayo clínico randomizado, aleatorizado y doble ciego, para valorar el efecto del tratamiento con 320 mg al día de Acetato de Megestrol durante 8 semanas en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de grado severo y pérdida de peso corporal. Estudio piloto. Double blind, randomised clinical trial, to evaluate the effect of 320 mg of Megestrol acetate during 8 weeks in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and loss of body weight. Pilot study. - Megestrol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005148-16	A3
2012	WHO ICTRP	EUCTR2005-005602-23-EE	Evaluation of Novel Endpoints in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Treatment with Fluticasone Propionate/Salmeterol 500/50mcg combination (FSC 500/50) and its individual components, Fluticasone Propionate 500mcg (FP500) and Salmeterol 50mcg (SAL 50)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005602-23	E5
2013	WHO ICTRP	EUCTR2005-005804-17-NL	A Single Dose, Double-Blind, Double-Dummy, 3 Period Cross-Over, Placebo Controlled Clinical Trial To Assess the Rate of Onset of Action of Inhaled LAS 34273 200µg Compared To Placebo and Tiotropium 18µg in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005804-17	A3
2014	WHO ICTRP	EUCTR2005-005857-23-IT	DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, PARALLEL GROUP, MONOCENTRIC CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF CHF 1535 MDI OR SERETIDE DPI ON LUNG HYPERINFLATION AND EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH COPD A PILOT STUDY - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005857-23	E5
2015	WHO ICTRP	EUCTR2006-000330-13-DE	Efficacy and tolerability of Bronchipret® TP film coated tablets for the treatment of acute bronchitis in adults. - acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000330-13	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2016	WHO ICTRP	EUCTR2006-000418-20-FI	A 4-week randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, phase II study to assess the efficacy and safety of gefitinib tablets, 250 mg once daily (OD), in adult patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - GECO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000418-20	E5
2017	WHO ICTRP	EUCTR2006-000531-10-DE	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000531-10	A3
2018	WHO ICTRP	EUCTR2006-000729-70-DE	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and steady-state pharmacokinetics of repeated doses of GW856553 in patients with COPD for 14 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000729-70	E5
2019	WHO ICTRP	EUCTR2006-000822-30-LT	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group trial comparing 12 weeks treatment with tiotropium inhalation capsules 18 mcg via the HandiHaler® once daily to Combivent® Inhalation Aerosol CFC MDI 2 actuations q.i.d. in COPD patients currently prescribed Combivent® Inhalation Aerosol CFC MDI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000822-30	A3
2020	WHO ICTRP	EUCTR2006-000978-68-NL	Treatment of systemic effects in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000978-68	E5
2021	WHO ICTRP	EUCTR2006-001009-27-DK	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Long Term (one year) Efficacy and Safety Study of Tiotropium Inhalation Solution 5µg (2 puffs of 2.5µg) Delivered by the Respimat Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001009-27	A3
2022	WHO ICTRP	EUCTR2006-001419-30-BE	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 3 period crossover study to examine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of repeat inhaled doses of GSK233705B in COPD subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001419-30	E5
2023	WHO ICTRP	EUCTR2006-001954-28-NL	A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using formoterol (12 µg b.i.d.) as an active control - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001954-28	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2024	WHO ICTRP	EUCTR2006-001955-37-ES	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, controlado con placebo, con grupos paralelos y diseño adaptativo, de 26 semanas de tratamiento, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos dosis de indacaterol (seleccionadas entre 75, 150, 300 y 600 µg o.d.) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que utilizan formoterol (12 µg b.i.d.) y tiotropio abierto (18 µg o.d.) como controles activos.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001955-37	A3
2025	WHO ICTRP	EUCTR2006-001975-40-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the effects of a 4-week treatment of 15 mg b.i.d BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for HandiHaler®) on epithelial mucin stores and the safety and efficacy in COPD patients with symptoms associated with chronic bronchitis - Effects of BIBW 1948 on epithelial mucin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001975-40	A3
2026	WHO ICTRP	EUCTR2006-002484-99-GB	The Use of Nebulised Magnesium Sulphate in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Nebulised Magnesium in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002484-99	E2
2027	WHO ICTRP	EUCTR2006-002489-20-GB	A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF “FIXED COMBINATION” BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI WITH HFA-134a PROPELLANT (CHF 1535) VERSUS “FIXED COMBINATION” BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL DPI (SYMBICORT® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) VERSUS FORMOTEROL DPI (OXIS® TURBOHALER®, ASTRAZENECA) IN PATIENTS WITH STABLE SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002489-20	A3
2028	WHO ICTRP	EUCTR2006-002525-23-GB	A double-blind, placebo-controlled efficacy (as assessed by post-bronchodilator FEV1) and safety study of 5 mg RO3300074 once-daily for 2 years in subjects with smoking-related, moderate-to-severe COPD with emphysema receiving concurrent optimal COPD drug therapy.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002525-23	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2029	WHO ICTRP	EUCTR2006-002578-23-GB	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF UK- 432,097 DRY POWDER FOR INHALATION IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002578-23	A3
2030	WHO ICTRP	EUCTR2006-002694-52-FR	A comparison of ipratropium bromide/salbutamol delivered by the Respimat inhaler to COMBIVENT Inhalation Aerosol and ipratropium bromide delivered by the Respimat in a 12-week, double-blind, safety and efficacy study in adults with chronic obstructive pulmonary disease - Safety&Efficacy of Comb. Respimat COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002694-52	A3
2031	WHO ICTRP	EUCTR2006-002933-18-DE	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur (Langzeit-) Add On-Behandlung der COPD (Schweregrad III/IV) mit 2 x 80 mg inhalativem Tobramycin (Gernebcin) - COPD-Behandlung mit inhalativem Tobramycin (COPDIT)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002933-18	A3
2032	WHO ICTRP	EUCTR2006-003103-39-GB	Effect of statins on asthma control and airway inflammation in smokers with asthma - Effect of statins in smokers with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003103-39	A3
2033	WHO ICTRP	EUCTR2006-003184-31-GB	A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Clinical Trial of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody in patients with moderate to severe stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003184-31	A3
2034	WHO ICTRP	EUCTR2006-003431-78-NL	A Multicenter, Observational Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADE®) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary disease (COPD) - RESULTS COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003431-78	A3
2035	WHO ICTRP	EUCTR2006-003500-19-DE	A multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 3-way crossover, incomplete block design study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of three inhaled doses of GSK233705 (10, 20 and 50mcg twice daily) administered concurrently with salmeterol 50mcg twice daily, and salmeterol 50mcg twice daily alone, in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003500-19	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2036	WHO ICTRP	EUCTR2006-003561-13-GB	Reversal of steroid insensitivity in COPD by theophylline	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003561-13	A3
2037	WHO ICTRP	EUCTR2006-003634-15-DK	An exploratory, double-blind comparison of inspiratory capacity (IC) and FEV1 in COPD patients following single dose administration of indacaterol and placebo and open-label b.i.d. administration of formoterol	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003634-15	A3
2038	WHO ICTRP	EUCTR2006-003795-35-NL	Mannitol inhalations as a faster procedure for testing of airways hyperresponsiveness - Mannitol en AHR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003795-35	E5
2039	WHO ICTRP	EUCTR2006-003886-15-IT	Steady state telithromycin pharmacokinetics and pharmacodynamic in adult patients with mild-moderate acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease treated with a standard oral dose 800 mg od for 5 days - TELI AECOPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003886-15	E5
2040	WHO ICTRP	EUCTR2006-003944-42-IT	Prospective, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Faropenem Medoxomil 600 mg PO, BID for 5 Days Versus Placebo Versus Telithromycin In the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003944-42	E5
2041	WHO ICTRP	EUCTR2006-004033-15-NL	A multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, 4-arm parallel-group, 2-week study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GW642444H (100 and 400mcg administered once-daily in the morning via DISKUS™ dry-powder inhaler) compared with salmeterol (50mcg administered twice-daily via DISKUS dry-powder inhaler) and placebo in subjects with moderate COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004033-15	E5
2042	WHO ICTRP	EUCTR2006-004048-21-IT	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUPS STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF NAC 600 MG DAILY AND NAC 1200 MG DAILY AS MUCOLYTIC AGENT IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COPD EXACERBATION - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004048-21	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2043	WHO ICTRP	EUCTR2006-004086-33-SE	Effect of inhalation of a free combination of tiotropium once daily 18 mcg and salmeterol twice daily 50 mcg versus a fixed combination of fluticasone and salmeterol twice daily (500/50 mcg) on static lung volumes and exercise tolerance in COPD patients (a randomized, double-blind, double dummy, 16 (2 x 8) weeks, crossover study) - Octane	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004086-33	A3
2044	WHO ICTRP	EUCTR2006-004167-56-IT	Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis AECB - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004167-56	E2
2045	WHO ICTRP	EUCTR2006-004508-37-DE	Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 µg roflumilast once daily versus placebo. – HELIOS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004508-37	A3
2046	WHO ICTRP	EUCTR2006-004828-36-NL	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) Delivered by the Respimat® Inhaler in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004828-36	A3
2047	WHO ICTRP	EUCTR2006-005096-17-LT	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House blinding Conditions of MK-0633 in Patients With COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005096-17	A3
2048	WHO ICTRP	EUCTR2006-005361-19-GB	Evaluation of the efficacy of the dual endothelin 1 receptor antagonist Bosentan in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in the treatment of Pulmonary Hypertension secondary to sarcoidosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005361-19	E5
2049	WHO ICTRP	EUCTR2006-005382-19-GB	Helicobacter eradication therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A pilot, randomised, double blinded, placebo controlled trial - COPDHP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005382-19	E2
2050	WHO ICTRP	EUCTR2006-005534-20-GB	Effect of Erdosteine on inflammatory and oxidative biomarkers in sputum and exhaled breath in patients with COPD - Effect of Erdosteine on lung inflammation and oxidation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005534-20	A3
2051	WHO ICTRP	EUCTR2006-005557-30-DE	In-vivo deposition measurement of formoterol and beclomethasone after inhalation of a single dose of the combination Formoterol plus BDP HFA pMDI (Foster®, Chiesi) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005557-30	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2052	WHO ICTRP	EUCTR2006-005819-10-DE	Influence of tiotropium bromide (Spiriva ®) plus salbutamol versus salbutamol on the mucin secretion and sputum properties in subjects with a COPD exacerbation -TIBROMUC- - TIBROMUC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005819-10	A3
2053	WHO ICTRP	EUCTR2006-006083-33-NL	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of twice-daily inhaled doses of GSK233705B formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7-days. - GSK233705B pk and pd study in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006083-33	A3
2054	WHO ICTRP	EUCTR2006-006220-19-SI	Safety and Efficacy of Sumamed® Therapy in the Treatment of Respiratory Tract Infections in Adults and Children: International, Multicenter, Non-Comparative Study - SuPoRTI Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006220-19	E5
2055	WHO ICTRP	EUCTR2006-006240-63-DE	A study to assess the pharmacokinetics of single escalating doses of inhaled GSK961081 DPI (a dual pharmacophore) in healthy subjects (Part 1) and a randomised, double-blind, double dummy, crossover (incomplete block) study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics (pulmonary and systemic) and pharmacokinetics of 14 days dosing with inhaled GSK961081 DPI compared with placebo and tiotropium plus salmeterol in patients with COPD (Part 2).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006240-63	E5
2056	WHO ICTRP	EUCTR2006-006276-38-NL	A 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 18 MCG of Tiotropium inhalation capsules administered by Handihaler® once-daily plus PRN Albuterol (Salbutamol) vs. placebo plus PRN Albuterol (Salbutamol) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease subjects naive to maintenance therapy. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006276-38	A3
2057	WHO ICTRP	EUCTR2006-006378-32-BE	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Hospitalized Subjects with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006378-32	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2058	WHO ICTRP	EUCTR2006-006519-60-DE	A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over design study to evaluate efficacy on exercise tolerance of budesonide/formoterol (Symbicort®/Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily compared with placebo and formoterol (Oxis®) Turbuhaler 9 µg one inhalation twice daily in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - CODEX	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006519-60	A3
2059	WHO ICTRP	EUCTR2006-006796-21-HU	A 12-week, double-blind, randomised, parallel group, multi-centre, study to evaluate efficacy and safety of budesonide/formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) 320/9 µg one inhalation twice daily on top of tiotropium (Spiriva®) 18 µg one inhalation once daily compared with tiotropium 18 µg one inhalation once daily, in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - CLIMB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006796-21	A3
2060	WHO ICTRP	EUCTR2007-000006-67-IT	Sub-lingual administration of a Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate (PMBL) in patients with Moderate or Severe and very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to GOLD classification: a multicenter, international, double blind, randomized, controlled, phase IV study. - Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000006-67	E2
2061	WHO ICTRP	EUCTR2007-000010-36-DE	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled aclidinium bromide 200 µg given either in the morning or in the evening in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000010-36	A3
2062	WHO ICTRP	EUCTR2007-000116-81-ES	Estudio de los efectos agudos de la administración de una dosis única de sildenafil de 20 o 40 mg sobre el intercambio de gases y la hemodinámica pulmonar, en reposo y durante el esfuerzo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar - SILDENAFILO-EPOC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000116-81	A3
2063	WHO ICTRP	EUCTR2007-000187-25-DE	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (250, 500 and 1000µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000187-25	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2064	WHO ICTRP	EUCTR2007-000207-15-NL	A randomised, open-label, 4-way crossover study to characterize the pharmacokinetics, safety and efficacy of tiotropium and salmeterol after inhalation of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder once-daily (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder once-daily (via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (50 µg) Inhalation Powder twice daily (via Multi-Dose Powder Inhaler) and a free combination of Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder once-daily (via Spiriva® HandiHaler®) plus Salmeterol (50 µg) Inhalation Powder twice daily (via Multi-Dose Powder Inhaler) following 4-week treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Pharmacokinetics, safety and efficacy of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000207-15	A3
2065	WHO ICTRP	EUCTR2007-000642-13-BE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 period incomplete block cross-over, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study to assess the efficacy and safety of 4 doses of NVA237 in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), compared to seven days treatment with tiotropium (18µg once daily, open label) as an active control.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000642-13	E5
2066	WHO ICTRP	EUCTR2007-000642-13-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 4 period incomplete block cross-over, multi-center, multiple dose (7 days) dose-ranging study to assess the efficacy and safety of 4 doses of NVA237 in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), compared to seven days treatment with tiotropium (18µg once daily, open label) as an active control.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000642-13	A3
2067	WHO ICTRP	EUCTR2007-000643-95-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-center study, to assess the safety and tolerability of 28 days treatment with NVA237 (100 or 200µg once a day) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000643-95	A3
2068	WHO ICTRP	EUCTR2007-000666-20-GB	Influence of insulin therapy in non-diabetic patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - insulin in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000666-20	A3
2069	WHO ICTRP	EUCTR2007-001051-19-IT	A double-blind, randomized, cross-over, placebocontrolled, 2-part study to compare the effect of exercise and high-dose salbutamol on maximal heart-rate in patients with COPD following therapeutic doses of inhaled QAB149 and salmeterol - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001051-19	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2070	WHO ICTRP	EUCTR2007-001337-34-GB	A double-blind, randomised, cross-over, multi-centre study, to evaluate onset of effect in the morning in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with budesonide/formoterol (Symbicort®Turbuhaler®) 320/9 µg, compared with salmeterol/fluticasone (Seretide® Diskus®) 50/500 µg, both given as one inhalation twice daily for one week each. - SPEED	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001337-34	A3
2071	WHO ICTRP	EUCTR2007-001391-37-DE	A randomised, single-dose, dose ascending, double-blind, placebo controlled, four-way, incomplete block crossover study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled doses of GW642444M with magnesium stearate in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001391-37	E5
2072	WHO ICTRP	EUCTR2007-001840-33-LT	Effect of inhalation of tiotropium once daily 18 mcg versus salmeterol twice daily 50 mcg on time to first exacerbation in COPD patients (a randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, one-year study). - POET	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001840-33	A3
2073	WHO ICTRP	EUCTR2007-001968-78-GB	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Efficacy Study of ADC4022 (Theophylline Solution for Inhalation) on Markers of Pulmonary Inflammation in Subjects with Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001968-78	A3
2074	WHO ICTRP	EUCTR2007-002376-34-IT	A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 μg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using salmeterol (50 μg b.i.d.) as an active control - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002376-34	A3
2075	WHO ICTRP	EUCTR2007-002522-29-ES	A randomised, double-blind, active-controlled study to evaluate the impact of stepwise withdrawal of inhaled corticosteroid treatment in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on optimised bronchodilator therapy. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con control activo, para evaluar el impacto de la retirada gradual de corticoesteroides inhalados en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave a muy grave y en tratamiento broncodilatador óptimo.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002522-29	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2076	WHO ICTRP	EUCTR2007-003169-42-NL	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, four-period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 µg bid, MDI), Ciclesonide (400 µg qd, MDI), Ciclesonide (800 µg qd, MDI) or placebo in Free Combination with Open-Label Tiotropium (18 µg qd, HandiHaler®) and Salmeterol (50 µg bid, Diskus®) in Patients with COPD. - Triple Combo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003169-42	A3
2077	WHO ICTRP	EUCTR2007-003189-16-IE	A randomized, multi center, parallel group, double-blind, placebo and formoterol controlled 14 day dose ranging trial 4 doses of indacaterol delivered via Twisthaler®, in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003189-16	A3
2078	WHO ICTRP	EUCTR2007-003272-19-CZ	Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study: a double-blind, ransomised study vs. comparator - Hedlix Ability Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003272-19	E5
2079	WHO ICTRP	EUCTR2007-003597-25-DE	A 12-month open-label, randomized parallel-group study to investigate the influence of salmeterol/fluticasone either in fixed combination (SFC500/50 µg bid) or seperately (SAL 50 µg and FP 500 µg bid) via Diskus inhaler(s) on course of the disease and frequency of exacerbations in subjects with severe and very severe COPD (GOLD Stage III and IV) - VIVESCO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003597-25	E2
2080	WHO ICTRP	EUCTR2007-003648-31-DE	A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Aclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003648-31	A3
2081	WHO ICTRP	EUCTR2007-003655-36-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study to determine the effect of QVA149 on lung function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003655-36	A3
2082	WHO ICTRP	EUCTR2007-003670-25-FR	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003670-25	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2083	WHO ICTRP	EUCTR2007-003703-13-DE	A phase III randomized, double-blind, double dummy, placebo controlled, multicenter, 4 treatments, 3 period incomplete block crossover study to assess the efficacy and safety of indacaterol 300 µg o.d. dosed in the evening in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using salmeterol 50 µg b.i.d. as active control -	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003703-13	A3
2084	WHO ICTRP	EUCTR2007-003742-15-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of four weeks treatment of 7.5 mg b.i.d, 15 mg q.d and 15 mg b.i.d. BIBW 2948 BS (inhalation powder, hard capsule for Handihaler®) in patients with COPD associated with chronic bronchitis. - Safety and efficacy of four weeks BIBW 2948 BS in COPD patients with chronic bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003742-15	E5
2085	WHO ICTRP	EUCTR2007-003747-75-ES	EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LA OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF DOMICILIARY OXYGENTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003747-75	A3
2086	WHO ICTRP	EUCTR2007-003916-74-ES	Estudio piloto de la eficacia de las estatinas en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Pilot study on the efficacy of statins for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003916-74	A1
2087	WHO ICTRP	EUCTR2007-003962-16-NL	A 4-week double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel group phase IIa study to assess the tolerability/safety and efficacy of inhaled AZD4818 in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - TOP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003962-16	A3
2088	WHO ICTRP	EUCTR2007-004033-42-LV	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the anti-inflammatory activity, efficacy and safety of GW856553 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004033-42	A3
2089	WHO ICTRP	EUCTR2007-004071-19-DE	A phase III, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, multicenter, 3-period incomplete block, multidose crossover study to determine the effect on lung function of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with moderate to severe COPD using tiotropium (18 µg o.d.) as an active control.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004071-19	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2090	WHO ICTRP	EUCTR2007-004158-10-DE	A single site, exploratory, phase I / II, randomised trial comparing the effect of Helium/Oxygen mixtures (He/O ₂ 78:22 and He/O ₂ 65:35) to medical air on pulmonary function in moderate / severe asthma and COPD patients and healthy volunteers	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004158-10	E5
2091	WHO ICTRP	EUCTR2007-004435-30-CZ	A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic aclidinium bromide 200µg, aclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004435-30	A3
2092	WHO ICTRP	EUCTR2007-004584-22-GB	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Way Crossover Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effect of Oral Dosing with AZD9668 on Airway Inflammation as Assessed in Induced Sputum after Challenge with Inhaled Lipopolysaccharide (LPS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004584-22	A3
2093	WHO ICTRP	EUCTR2007-004675-19-GB	THE EFFECTS OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - Simvastatin in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004675-19	A3
2094	WHO ICTRP	EUCTR2007-004684-22-DE	An exploratory, double-blind, randomized, placebocontrolled, 2-way cross-over study to assess the effect of repeat-dose inhaled indacaterol maleate (300 mcg) on dynamic and static lung hyperinflation, subjective breathlessness and health status in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004684-22	A3
2095	WHO ICTRP	EUCTR2007-004702-27-DE	Multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Broncho-Vaxom® (Broncho-Munal®) for the protection from acute exacerbations of COPD - Broncho-Vaxom® in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004702-27	A3
2096	WHO ICTRP	EUCTR2007-004755-11-BE	Vitamin D as treatment for COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004755-11	A3
2097	WHO ICTRP	EUCTR2007-004807-37-DE	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004807-37	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2098	WHO ICTRP	EUCTR2007-004869-18-GB	Evaluation of the relative severity of pulmonary neutrophilic inflammation and therapeutic modification with IV Prolastin by means of 18 FDG PET/CT scanning in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. - ECLIPSE AATD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004869-18	A3
2099	WHO ICTRP	EUCTR2007-004956-35-GB	The effect of intensive blood glucose control with insulin on markers of short and medium term outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic lung disease. Pilot Study to test feasibility and safety of a clinical protocol for intensive blood glucose control with insulin on medical wards - Pilot of Intensive Blood Glucose Control with Insulin on Medical Wards	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004956-35	E5
2100	WHO ICTRP	EUCTR2007-005087-26-DE	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD - Efficacy and Safety of 4 Weeks Once Daily Orally Inhaled fixed dose combination BI 1744/Tiotropium	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005087-26	A3
2101	WHO ICTRP	EUCTR2007-005107-17-NL	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD - 48-week comparison of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder with the individual components	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005107-17	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2102	WHO ICTRP	EUCTR2007-005134-36-NL	A 24-week (+ 24 week extension), randomized, placebo-controlled (only 1st 12-week period), double-blind, parallel-group, efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the morning and evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) and Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) plus Salmeterol (25 µg) Inhalation Powder in the evening (PE capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®) in patients with COPD - 48-week comparison of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder with the individual components	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005134-36	A3
2103	WHO ICTRP	EUCTR2007-005135-28-DE	A randomised, double-blind, crossover efficacy and safety comparison of Tiotropium/Salmeterol (7.5 µg/ 25 µg) Inhalation Powder in the morning (PE Capsule via tiotropium/salmeterol HandiHaler®), Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®), Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening and the free combination Tiotropium (18 µg) Inhalation Powder in the morning (gelatine capsule via Spiriva® HandiHaler®) plus Salmeterol (50 µg) Multi-Dose Powder Inhaler in the morning and evening following chronic administration (6-week treatment periods) in patients with COPD - Comparison of Tiotropium/Salmeterol Inhalation Powder (PE capsule) with the marketed mono products	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005135-28	A3
2104	WHO ICTRP	EUCTR2007-005637-11-DE	Efficacy of Broncho-Vaxom in elderly patients with chronic bronchitis; a double-blind, randomised, placebo-controlled study - Broncho-Vaxom in Elderly Patients with Chronic Bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005637-11	E2
2105	WHO ICTRP	EUCTR2007-006040-21-ES	Estudio de los efectos de sildenafil en combinación con rehabilitación pulmonar sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006040-21	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2106	WHO ICTRP	EUCTR2007-006096-37-NL	A prospective, multinational, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, controlled study comparing the efficacy and safety of moxifloxacin to that of amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of subjects with acute exacerbations of chronic bronchitis: MAESTRAL (moxifloxacin in AECB superiority trial) - MAESTRAL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006096-37	E2
2107	WHO ICTRP	EUCTR2007-006189-14-HU	A phase III, randomized, double-blind, triple-dummy, placebo controlled, multicenter, 5- period, single-dose complete block crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 and 300 µg) in patients with moderate to severe COPD using salbutamol (200 µg) and salmeterol/fluticasone (50/500 µg) as active controls.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006189-14	A3
2108	WHO ICTRP	EUCTR2007-006287-29-GB	Dose ranging study for GSK233705B delivered once daily in subjects with COPD. -	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006287-29	E5
2109	WHO ICTRP	EUCTR2007-007129-38-IE	An open, non-controlled, multicenter, multinational Study to evaluate the Efficacy and Safety of Zemaira® administration in Chronic Augmentation and Maintenance Therapy in Subjects with Emphysema due to Alpha1-Proteinase Inhibitor Deficiency who completed Clinical Study CE1226_4001	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007129-38	E5
2110	WHO ICTRP	EUCTR2007-007275-16-DK	Antibiotic treatment in patients hospitalized with an acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Effect of one day of antibiotic treatment compared to 6 days of antibiotic treatment in patients who are clinically stable 24 hours after hospitalization. A prospective, randomized, double-blind trial - TaexaCOP	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007275-16	E5
2111	WHO ICTRP	EUCTR2007-007725-46-BG	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SUN11031 for Injection Administered Subcutaneously Twice Daily for 12 Weeks to Subjects Having Cachexia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007725-46	E5
2112	WHO ICTRP	EUCTR2007-007775-17-DE	A single centre, exploratory, phase II, cross-over, randomised trial, evaluating the effect of spontaneously breathing Helium/Oxygen (65%/35%), to either spontaneously breathing Nitrogen/Oxygen (65%/35%) on the Six-Minute Walking Distance in severe COPD patients - Lung Function Exercising	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007775-17	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2113	WHO ICTRP	EUCTR2008-000301-11-GB	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000301-11	A3
2114	WHO ICTRP	EUCTR2008-000311-15-GB	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Evaluate the Histological Changes, Cellularity, Clinical Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000311-15	E5
2115	WHO ICTRP	EUCTR2008-000340-13-SE	A 4 week double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group phase IIa study to assess the efficacy and safety of AZD1981 in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000340-13	A3
2116	WHO ICTRP	EUCTR2008-000473-38-DE	Prospan® Hustenzäpfchen – Investigation on efficacy and tolerability in children: A double-blind, placebo controlled, randomised, multi-centre, comparative study with parallel groups for the symptomatic treatment of acute bronchitis accompanied by coughing in children - Prospan® Hustenzäpfchen – Investigation on efficacy and tolerability in children	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000473-38	E1
2117	WHO ICTRP	EUCTR2008-000562-23-BE	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD - Efficacy and Safety of 4 Weeks QD orally inhaled FDC BI 1744/tiotropium via RESPIMAT in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000562-23	A3
2118	WHO ICTRP	EUCTR2008-000609-12-BE	Open, randomized, two-way crossover, pilot study to assess the effect of Salbutamol in comparison with Ipratropium bromide on central and peripheral airway dimensions in COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000609-12	A3
2119	WHO ICTRP	EUCTR2008-000724-12-DE	A 2-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the tolerability and pharmacokinetics of orally administered AZD9668 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000724-12	A3
2120	WHO ICTRP	EUCTR2008-000725-18-GB	A randomised, double-blind, crossover study to investigate the bronchodilatation post-inhalation of GSK961081 alone and with the addition of cumulative doses of short acting bronchodilators (salbutamol and ipratropium bromide) in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000725-18	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2121	WHO ICTRP	EUCTR2008-000727-26-SE	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000727-26	A3
2122	WHO ICTRP	EUCTR2008-000832-42-GB	Effectiveness of Heliox in Hypercapnic Respiratory Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000832-42	E2
2123	WHO ICTRP	EUCTR2008-000901-13-SK	A randomized, multi-center, double-blind, double-dummy, parallel-group, 8 week pilot study, to investigate the effect of QMF Twisthaler® (250/400 µg q.d. evening) compared to fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg b.i.d.) FSC in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000901-13	A3
2124	WHO ICTRP	EUCTR2008-001095-77-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001095-77	E5
2125	WHO ICTRP	EUCTR2008-001136-12-IT	LONG-TERM OXYGEN THERAPY (LTOT) IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC HYPOXEMIA AND CHRONIC HEART FAILURE - LTOT IN COPD WITH CHRONIC HYPOXEMIA AND CHF	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001136-12	E2
2126	WHO ICTRP	EUCTR2008-001396-30-DE	A PHASE 2A, DOUBLE BLIND (3RD PARTY OPEN), 4 WAY CROSS-OVER, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, TOLERATION AND EFFICACY OF SINGLE INHALED DOSES OF PF-00610355 IN MODERATE COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001396-30	A3
2127	WHO ICTRP	EUCTR2008-001889-81-GB	A Phase IIa, Proof of Concept Study to Evaluate the Reduction in Inflammatory Biomarkers and Assess Airway Function Following Administration of IMD-1041 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001889-81	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2128	WHO ICTRP	EUCTR2008-001933-84-FI	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 µg) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001933-84	A3
2129	WHO ICTRP	EUCTR2008-001934-28-FI	A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 Weeks of Twice Daily Foradil® (12 µg) Delivered by the Aerolizer® Inhaler, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001934-28	A3
2130	WHO ICTRP	EUCTR2008-002151-25-NL	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Multi-Centre Phase IIa Study to Assess the Effects on Biomarkers in Induced Sputum, Blood and Urine of AZD1236 Administered as Oral Tablet in Moderate to Severe COPD Patients During a 6 Week Treatment Period. - BICO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002151-25	A3
2131	WHO ICTRP	EUCTR2008-002230-30-DE	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236 as an Oral Tablet in Patients with Moderate to Severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002230-30	A3
2132	WHO ICTRP	EUCTR2008-003780-38-DE	A 2-Year, Dose Range-Finding, Adaptive-Design Study of the Effects of SCH 527123 in Subjects With Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003780-38	A3
2133	WHO ICTRP	EUCTR2008-003842-27-IT	Randomized, single-blind, parallel groups, controlled study to compare levofloxacin and prulifloxacin in patients with exacerbations of COPD previously treated with different antibiotics and admitted to Internal Medicine Departments - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003842-27	E2
2134	WHO ICTRP	EUCTR2008-005210-44-ES	Teofilina a dosis bajas como potenciador del tratamiento anti-inflamatorio en EPOC grave (Estudio ASSET) - ASSET	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005210-44	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2135	WHO ICTRP	EUCTR2008-005249-51-ES	ESTUDIO EN FASE 2B, DOBLE CIEGO, CON DOBLE ENMASCARAMIENTO Y GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO CON PLACEBO Y CON PRODUCTO ACTIVO PARA INVESTIGAR LA SEGURIDAD, LA TOLERANCIA Y LA EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE PF-00610355 CON EL IPS CRC-749 UNA VEZ AL DÍA DURANTE SEIS SEMANAS EN PACIENTES CON EPOC MODERADA - A phase 2b, parallel, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled study to investigate the safety, toleration and efficacy of 6-week QD administration of PF-00610355 CRC-749 DPI in patients with moderate COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005249-51	A3
2136	WHO ICTRP	EUCTR2008-005326-36-GB	A Phase II/III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, International Study Evaluating the Safety and Efficacy of Inhaled, Human, Alpha-1 Antitrypsin (AAT) in Alpha-1 Antitrypsin Deficient Patients with Emphysema	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005326-36	E2
2137	WHO ICTRP	EUCTR2008-005660-13-GB	COPD exacerbation - Heliox Therapy – Assessment Heliox vs. Medical Air in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Randomised Controlled Trial - Pilot CHETA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005660-13	E2
2138	WHO ICTRP	EUCTR2008-005909-19-GB	Does extra fine HFA-BDP suppress small airways inflammation in COPD? - PAW002	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005909-19	A3
2139	WHO ICTRP	EUCTR2008-006061-86-DE	Multizentrischer, randomisierter, doppelblinder, Placebo-kontrollierter Parallelgruppenvergleich zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Cineol im Rahmen der Therapie bei Patienten mit akuter Bronchitis und produktivem Husten - Akute Bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006061-86	E2
2140	WHO ICTRP	EUCTR2008-006173-33-FR	An international phase III randomised trial comparing in severe Exacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease the efficacy of Helium/Oxygen versus Air/Oxygen administered during spontaneous breathing and intermittent non-invasive ventilation. The E.C.H.O. ICU trial - ECHO ICU trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006173-33	A3
2141	WHO ICTRP	EUCTR2008-006305-16-GB	A randomized, open-label, multicenter, two-period crossover study to evaluate the 24 hour bronchodilator profile of Tiotropium Bromide Respimat® administered once daily versus twice daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006305-16	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2142	WHO ICTRP	EUCTR2008-006334-10-NL	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Determine the 24-hour FEV1-time Profile of Orally Inhaled BI 1744 CL, delivered with the Respimat® Inhaler, after 3 Weeks of Once Daily (5 mcg [2 actuations of 2,5 mg], 10 mcg [2 actuations of 5 mcg]) or Twice Daily (2 mcg [2 actuations of 1 mcg], 5 mg [2 actuations of 2,5 mcg]) Administration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006334-10	A3
2143	WHO ICTRP	EUCTR2008-006849-28-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, two-period crossover study to investigate the bronchodilatory effect of 50µg NVA237 inhaled once daily in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006849-28	A3
2144	WHO ICTRP	EUCTR2008-006886-10-DE	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled Acclidinium-bromide 400 µg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006886-10	A3
2145	WHO ICTRP	EUCTR2008-006976-31-DK	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease - INTRUST 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006976-31	A3
2146	WHO ICTRP	EUCTR2008-007944-33-AT	A phase IIIb multicenter, 52 week treatment, randomized, blinded, double dummy, parallel group efficacy study comparing the effect of inhaled indacaterol 150 µg o.d. vs inhaled tiotropium 18 µg o.d. on lung function, rate of exacerbations and related outcomes in patients with COPD - INVIGORATE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007944-33	A3
2147	WHO ICTRP	EUCTR2008-008135-28-GB	Effect of Sildenafil on Pulmonary Artery Pressure during hypoxia and exercise in Chronic Heart Failure - Effect of sildenafil on PA pressure during exercise and hypoxia in CHF	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008135-28	E5
2148	WHO ICTRP	EUCTR2008-008192-34-IT	THE EFFICACY AND SAFETY OF ERDOSTEINE IN THE LONG-TERM THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). A 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study. - The RESTORE study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008192-34	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2149	WHO ICTRP	EUCTR2008-008447-26-NL	A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease - INTRUST 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008447-26	A3
2150	WHO ICTRP	EUCTR2008-008529-32-IT	Evaluation of erdosteine effect on systemic inflammation biomarkers during COPD exacerbations - ERD/inflammation/COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008529-32	E2
2151	WHO ICTRP	EUCTR2008-008656-16-GB	A Single-centre, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study to investigate the effect of Formoterol HFA-pMDI versus Salmeterol HFA-pMDI on small airways physiological parameters in COPD patients. IMPERIAL Study - IMPERIAL Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008656-16	A3
2152	WHO ICTRP	EUCTR2009-009074-27-IT	Effect of an ACE inhibitor on the exercise capacity of COPD patients. A randomized double-blind placebo-controlled study - Effect of an ACE inhibitor on the exercise capacity of COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009074-27	E2
2153	WHO ICTRP	EUCTR2009-009096-35-GB	An open-label, 28-day multiple dose pilot study to evaluate the effects on lung oxidative stress, safety and pharmacokinetics of TA-270 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009096-35	A3
2154	WHO ICTRP	EUCTR2009-010084-16-GB	Randomised, Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Trial of vitamin D supplementation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010084-16	A3
2155	WHO ICTRP	EUCTR2009-010267-17-DE	IN-VIVO DEPOSITION MEASUREMENT OF BECLOMETASONE AND FORMOTEROL AFTER INHALATION OF A SINGLE DOSE OF THE COMBINATION BDP PLUS FORMOTEROL NEXT (TM) DPI IN HEALTHY VOLUNTEERS, ASTHMATIC AND COPD PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010267-17	A3
2156	WHO ICTRP	EUCTR2009-010665-23-DE	A 12-week treatment, multi-center, randomized, parallel group, blinded, double dummy study to compare the efficacy and safety of Indacaterol (150 µg o.d.) delivered via a SDDPI with Tiotropium (18 µg o.d.) delivered via a HandiHaler®, in patients with moderate-to-severe COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010665-23	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2157	WHO ICTRP	EUCTR2009-010668-40-NL	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - TOnado 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010668-40	A3
2158	WHO ICTRP	EUCTR2009-010669-22-NO	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium plus olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - TOnado 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010669-22	A3
2159	WHO ICTRP	EUCTR2009-010804-27-IT	ROLE OF NITRIC OXIDE IN LUNG INFLAMMATION OF COPD PATIENTS - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010804-27	E5
2160	WHO ICTRP	EUCTR2009-010821-38-GB	Single-Dose, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Bronchodilatory Effects of Glycopyrrolate Inhalation Solution (GIS) Using a High Efficiency Nebulizer in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010821-38	A3
2161	WHO ICTRP	EUCTR2009-010864-40-SE	A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomised, multi-centre, 5-way cross-over, single-dose study to investigate the local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared to tiotropium in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010864-40	A3
2162	WHO ICTRP	EUCTR2009-011148-21-DE	A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase IIb dose range finding study to evaluate the efficacy and safety of AZD9668 administered orally at 3 dose levels to patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on treatment with tiotropium	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011148-21	A3
2163	WHO ICTRP	EUCTR2009-011265-82-BG	A 4-week, phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-centre study to assess the efficacy and tolerability/safety of inhaled AZD3199 once daily compared to 9 µg formoterol bid and placebo in patients with moderate to severe COPD - GLAD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011265-82	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2164	WHO ICTRP	EUCTR2009-011600-27-CZ	Efficacy and safety of acclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011600-27	A3
2165	WHO ICTRP	EUCTR2009-011767-36-IT	EVALUATION OF THE EFFECTS OF EXTENDED OXYGEN DURING RESPIRATORY REHABILITATION IN PATIENTS WITH COPD NORMOSSIEMICI - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011767-36	E2
2166	WHO ICTRP	EUCTR2009-012541-33-SE	A randomised, placebo-controlled, double-blind (double-dummy technique), crossover, multi-centre study, to evaluate onset of effect in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with Formoterol Turbuhaler® 9 µg, compared with Serevent Diskus® 50 µg. - Onset study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012541-33	A3
2167	WHO ICTRP	EUCTR2009-012546-23-IE	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012546-23	A3
2168	WHO ICTRP	EUCTR2009-013063-19-DE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013063-19	A3
2169	WHO ICTRP	EUCTR2009-013064-40-SE	A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder with GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013064-40	A3
2170	WHO ICTRP	EUCTR2009-013065-25-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013065-25	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2171	WHO ICTRP	EUCTR2009-013067-19-DE	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013067-19	A3
2172	WHO ICTRP	EUCTR2009-013163-18-DE	A double-blind, placebo controlled, randomized, cross-over Phase IIa study to evaluate the effect of Bimosiamose on ozone induced sputum neutrophilia in healthy subjects.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013163-18	A3
2173	WHO ICTRP	EUCTR2009-013235-38-LV	A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study, to assess the long term safety of 52 weeks treatment with QVA149 (110µg indacaterol / 50µg glycopyrrolate) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013235-38	A3
2174	WHO ICTRP	EUCTR2009-013256-69-DE	A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 µg o.d.) vs NVA237 (50 µg o.d.) and open-label tiotropium (18 µg o.d.) on COPD exacerbations in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013256-69	A3
2175	WHO ICTRP	EUCTR2009-013504-32-ES	Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad durante un tratamiento de 26 semanas con NVA237 en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013504-32	A3
2176	WHO ICTRP	EUCTR2009-013686-26-DE	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period crossover study to compare the effect of indacaterol (150µg o.d.) on inspiratory capacity to placebo in patients with moderate COPD, using open label tiotropium (18µg o.d.) as active control - INSPIRATION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013686-26	A3
2177	WHO ICTRP	EUCTR2009-013763-19-IT	Multicenter, randomized, blinded, placebo controlled, cross over, single dose study to assess the effect of indacaterol (150 ?g) versus tiotropium (18 ?g) on Inspiratory Capacity in moderate COPD patients. - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013763-19	A3
2178	WHO ICTRP	EUCTR2009-014038-11-HU	A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, cross-over study to assess the efficacy and safety of differing doses of NVA237 administered either once daily or twice daily, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014038-11	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2179	WHO ICTRP	EUCTR2009-014395-21-DE	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014395-21	A3
2180	WHO ICTRP	EUCTR2009-014408-71-GB	Biomarkers to target antibiotic and systemic corticosteroid therapy in COPD exacerbations - Biomarkers in COPD exacerbations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014408-71	E2
2181	WHO ICTRP	EUCTR2009-014416-35-BE	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014416-35	A3
2182	WHO ICTRP	EUCTR2009-014417-27-HU	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014417-27	A3
2183	WHO ICTRP	EUCTR2009-014418-86-NL	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014418-86	A3
2184	WHO ICTRP	EUCTR2009-014540-11-DE	A PHASE 2A, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, SINGLE DOSE, 5-WAY CROSSOVER STUDY ASSESSING THE PHARMACODYNAMIC, PHARMACOKINETIC AND SAFETY PROFILES OF ORAL INHALED PF-03635659 IN PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014540-11	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2185	WHO ICTRP	EUCTR2009-014543-36-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014543-36	A3
2186	WHO ICTRP	EUCTR2009-014582-51-DE	Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014582-51	E1
2187	WHO ICTRP	EUCTR2009-014586-75-HU	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily to Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment with budesonide/formoterol - MISTRAL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014586-75	A3
2188	WHO ICTRP	EUCTR2009-014594-40-NL	A 12-week, Phase-II, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Effect of 60 mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily on Structural Changes in the Airways by Multi-Slice Computed Tomography (MSCT) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014594-40	A3
2189	WHO ICTRP	EUCTR2009-014657-32-ES	"A Phase IIa Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2866 in Women with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Participating in Pulmonary Rehabilitation" ?Ensayo clínico de fase IIA, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos para estudiar la eficacia y seguridad de MK-2866 en mujeres con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica de moderada a grave que estén participando en una rehabilitación pulmonar?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014657-32	A3
2190	WHO ICTRP	EUCTR2009-014880-38-NL	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat® Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014880-38	A3
2191	WHO ICTRP	EUCTR2009-014904-73-DE	Open label clinical trial to determine the blood ethanol concentration following repeated administration of Bronchicum Elixir to children (1 to 12 years) with acute bronchitis.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014904-73	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2192	WHO ICTRP	EUCTR2009-015713-51-DE	A randomized, active-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group design, multi-center trial to compare the efficacy and safety of 2.5 µg and 5 µg Tiotropium Inhalation Solution delivered by the Respimat® Inhaler with Tiotropium inhalation capsules 18 µg delivered by the HandiHaler®. - TIOSPIR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015713-51	A3
2193	WHO ICTRP	EUCTR2009-015901-38-DE	Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015901-38	A3
2194	WHO ICTRP	EUCTR2009-016251-21-NL	Pharmacokinetics and dose-ranging of tiotropium inhalation solution delivered from the Respimat inhaler in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016251-21	A3
2195	WHO ICTRP	EUCTR2009-016690-15-DE	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016690-15	A3
2196	WHO ICTRP	EUCTR2009-017257-35-DE	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over Phase II study to evaluate the safety and efficacy of inhaled Bimosiamose for the treatment of patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017257-35	A3
2197	WHO ICTRP	EUCTR2009-017380-42-DE	Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017380-42	A3
2198	WHO ICTRP	EUCTR2009-017498-39-GB	A follow-on, multi-centre, open-label, clinical, phase 3 trial to investigate the persistence of serotype-specific antibodies at 40 months of age in children who have received either the 7-valent or the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4 and 12 months of age and assessing the immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine booster dose given at 40 months of age	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017498-39	E5
2199	WHO ICTRP	EUCTR2009-017689-22-GB	The Cardiovascular and Inflammatory Effects of Statin Therapy in Patients with COPD - The Effect of Statins in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017689-22	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2200	WHO ICTRP	EUCTR2009-017772-25-HU	A 26-week treatment multi-center, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017772-25	A3
2201	WHO ICTRP	EUCTR2009-017872-26-IT	Role and pharmacological modulation of lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017872-26	A3
2202	WHO ICTRP	EUCTR2010-018597-20-GB	A multi-center, randomized, double-blind, placebo- controlled, two-period cross-over study to assess the effect of 50µg inhaled NVA237 on exercise endurance in patients with moderate to severe COPD - n/a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018597-20	A3
2203	WHO ICTRP	EUCTR2010-018668-18-BE	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, CROSS-OVER STUDY TO INVESTIGATE THE BRONCHODILATOR EFFICACY AND SAFETY AFTER SINGLE AND REPEATED ADMINISTRATIONS OF DIFFERENT DOSES OF GLYCOPYRROLATE VIA PMDI IN MODERATE TO SEVERE COPD PATIENTS. (GLYCO 2) - GLY2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018668-18	A3
2204	WHO ICTRP	EUCTR2010-018724-16-BE	A prospective, open-label, pilot-study of azithromycin for lymphocytic bronchi(oli)tis after lung transplantation - Azithromycin in lymphocytic bronchi(oli)tis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018724-16	E5
2205	WHO ICTRP	EUCTR2010-018763-42-GB	Do Phosphodiesterase 5 Inhibitors Improve Exercise Capacity in COPD Patients with Pulmonary Hypertension? - The 3P study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018763-42	A3
2206	WHO ICTRP	EUCTR2010-018987-17-GB	Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose Ranging, Single Dose, 6-Way Crossover Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of EP-101 Using eFlow Nebulizer in Patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018987-17	A3
2207	WHO ICTRP	EUCTR2010-019047-19-IT	ADDITIONAL EFFECT OF TIOTROPIUM BROMIDE ON EXERCISE TOLERANCE IN COPD PATIENTS. PILOT STUDY - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019047-19	E5
2208	WHO ICTRP	EUCTR2010-019685-87-GB	Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD treated with fixed combinations of LABA and ICS. A 52-week, randomised double-blind trial with roflumilast 500 µg versus placebo - REACT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019685-87	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2209	WHO ICTRP	EUCTR2010-019695-76-DE	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-centre, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily compared with Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019695-76	A3
2210	WHO ICTRP	EUCTR2010-020127-52-GB	A Phase 2a, double blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of MEDI-563 in subjects with moderate to severe COPD and sputum eosinophilia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020127-52	A3
2211	WHO ICTRP	EUCTR2010-020440-35-GB	GR activity in induced sputum macrophages, and a change in inflammatory biomarkers 2-hours after a single dose of either Symbicort®/Budesonide/Formoterol or placebo in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - Effect of Symbicort® on GR in sputum in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020440-35	A3
2212	WHO ICTRP	EUCTR2010-020818-28-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a pilot study - Metformin in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020818-28	A3
2213	WHO ICTRP	EUCTR2010-020826-17-CZ	An open-label, non-randomized pharmacokinetic and safety study of repeat doses of fluticasone furoate and GW642444M combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020826-17	A3
2214	WHO ICTRP	EUCTR2010-020891-43-SK	A 4-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel group, Multi-Centre, Phase IIa Study to Investigate the Tolerability and Safety of 100 mg Oral AZD2423 in Patients with Moderate to Severe COPD. - AZD2423 Safety and Tolerability Study in patients with moderate and severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020891-43	A3
2215	WHO ICTRP	EUCTR2010-020917-97-IT	SPHERIC-1 (Sildenafil in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease associated to Chronic Pulmonary Hypertension. Sixteen weeks long, multicentre, randomized, double blind study, in comparison with placebo, for the evaluation of sildenafil in the treatment of patients affected by pulmonary hypertension associated to COPD. - SPHERIC-1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020917-97	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2216	WHO ICTRP	EUCTR2010-021059-25-ES	Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona (FF)/Vilanterol (VI) en polvo para inhalación (FF/VI en polvo para inhalación) una vez al día en comparación con Salmeterol/Propionato de Fluticasona (PF) en polvo para inhalación dos veces al día en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)".	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021059-25	A3
2217	WHO ICTRP	EUCTR2010-021217-23-DE	A 4 Week, Double Blind, Placebo Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase IIa Study to Investigate the Safety and Tolerability of AZD5069 as Oral Capsules in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease - CIRBUS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021217-23	A3
2218	WHO ICTRP	EUCTR2010-021412-42-GB	Prospective randomised controlled trial to investigate the effectiveness of inhalers for the relief of breathlessness in patients with lung cancer and COPD - Airway disease optimisation of pharmaco-therapy in lung cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021412-42	A3
2219	WHO ICTRP	EUCTR2010-021495-29-FR	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study to compare the efficacy and the safety of 24-week treatment with masitinib at 6 mg/kg/day versus placebo in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021495-29	A3
2220	WHO ICTRP	EUCTR2010-021723-27-BG	An exploratory, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of a single and a repeated dose of oral BCT197 in patients with an acute COPD exacerbation - Safety & Efficacy of BCT197A2201 in COPD patients presenting with an exacerbation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021723-27	E5
2221	WHO ICTRP	EUCTR2010-021782-70-DE	Open monocentric clinical pilot study in COPD und Asthma patients to investigate static as well as dynamic ventilation, intrapulmonary ADC and pO2 using helium-3-MRI after inhalation of hyperpolarised helium-3 gas; a comparison with pulmonary function tests und H-MRI (long-term observation) - COALA-HE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021782-70	A3
2222	WHO ICTRP	EUCTR2010-021800-72-DE	DB2113360: A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021800-72	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2223	WHO ICTRP	EUCTR2010-021802-39-DE	A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021802-39	A3
2224	WHO ICTRP	EUCTR2010-022110-29-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II study, comparing the efficacy and safety of inhaled SNG001 to placebo administered to COPD patients after the onset of a respiratory viral infection for the prevention or attenuation of COPD symptoms caused by respiratory viruses - Phase II: Inhaled SNG001 in COPD subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022110-29	E5
2225	WHO ICTRP	EUCTR2010-022123-29-AT	Acetylic salicylic acid for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial - ASA-COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022123-29	A3
2226	WHO ICTRP	EUCTR2010-022796-62-NL	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022796-62	A3
2227	WHO ICTRP	EUCTR2010-022819-19-DE	Efficacy, safety and tolerability of two weeks treatment with SIA capsules in acute bronchitis - A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial - - SIA in acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022819-19	E5
2228	WHO ICTRP	EUCTR2010-023091-10-DE	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023091-10	A3
2229	WHO ICTRP	EUCTR2010-023348-33-HU	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023348-33	A3
2230	WHO ICTRP	EUCTR2010-023349-32-ES	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023349-32	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2231	WHO ICTRP	EUCTR2010-023418-29-CZ	HZC113109: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023418-29	A3
2232	WHO ICTRP	EUCTR2010-023419-33-ES	HZC112352:Estudio de 12 semanas de duración para evaluar la función pulmonar durante 24 horas de Furoato de Fluticasona /Vilanterol (FF/VI) 100/25 µg en polvo para inhalación, una vez al día, en comparación con Propionato de Fluticasona/ Salmeterol 250/50 µg en polvo para inhalación, dos veces al día, en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). HZC112352: A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023419-33	A3
2233	WHO ICTRP	EUCTR2010-023442-75-DE	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444 - N/A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023442-75	A3
2234	WHO ICTRP	EUCTR2010-023444-32-CZ	An exercise endurance study to evaluate the effects of treatment of COPD patients with a dual bronchodilator: GSK573719/GW642444.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023444-32	A3
2235	WHO ICTRP	EUCTR2010-023681-45-SE	Endotoxin-induced immune response in the lower respiratory tract in smokers with and without chronic bronchitis (CB) and / or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023681-45	E5
2236	WHO ICTRP	EUCTR2010-024168-16-IT	A TRIAL OF INHALED NEBULISED UNFRACTIONATED HEPARIN SODIUM IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - Heparin and COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024168-16	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2237	WHO ICTRP	EUCTR2010-024219-15-SE	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND OF SALMETEROL XINAFOATE/FLUTICASONE PROPIONATE COMBINATION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024219-15	A3
2238	WHO ICTRP	EUCTR2010-024435-16-DE	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024435-16	A3
2239	WHO ICTRP	EUCTR2010-024640-15-EE	A randomized, double-blind, placebo-controlled 'Proof of Concept' study of 12 week treatment with RBx 10017609 in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). - RBx 10017609 tablets in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024640-15	E5
2240	WHO ICTRP	EUCTR2011-000429-58-DE	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 STRENGTHS OF LAS100977 QD COMPARED TO PLACEBO AND AN ACTIVE COMPARATOR IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000429-58	A3
2241	WHO ICTRP	EUCTR2011-000531-88-IT	Ceftidoren versus levofloxacin in the treatment of patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB). Multi-centre, open-label, randomised, levofloxacin-controlled, parallel groups study, pilot study to evaluate the effects of the treatment on serum inflammatory biomarkers - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000531-88	E5
2242	WHO ICTRP	EUCTR2011-000582-13-DE	A 16-week, randomized, placebo-controlled, double blind, and parallel group trial to assess the anti-inflammatory effects of Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease The ROBERT study (Roflumilast Biopsy European Research Trial)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000582-13	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2243	WHO ICTRP	EUCTR2011-000620-14-IT	Effects of short term Erdosteine treatment on chronic cough on bronchitis phenotypes of COPD - Erdosteine and cough	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000620-14	E5
2244	WHO ICTRP	EUCTR2011-000834-12-DE	A MULTIPLE DOSE, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF TWICE DAILY INHALED ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg COMPARED TO PLACEBO AND TO TIOTROPIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000834-12	A3
2245	WHO ICTRP	EUCTR2011-000868-95-DK	Vitamin D and COPD A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D on withdrawal from pulmonary rehabilitation and exercise endurance - DvitKOL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000868-95	A3
2246	WHO ICTRP	EUCTR2011-001063-43-GB	A Phase III single-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy in patients with stable COPD using Moxifloxacin, Azithromycin, and Doxycycline: a Bayesian decision analysis, including other criteria, will be used to distinguish the optimal antibiotic treatment. - Development of an optimal antibiotic regime for long-term treatment in stable COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001063-43	A3
2247	WHO ICTRP	EUCTR2011-001524-38-GB	EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38	A3
2248	WHO ICTRP	EUCTR2011-001581-18-DE	Effects of bronchodilatation with salmeterol on the autonomic nervous system	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001581-18	A3
2249	WHO ICTRP	EUCTR2011-001645-33-DE	AC4115408: A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001645-33	A3
2250	WHO ICTRP	EUCTR2011-001810-32-GB	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Seven Arm, Four-Period Cross-over, Incomplete Block Design, 7-Day Dosing Study to Assess the Dose-Response, Safety, and Efficacy of EP-101 in Subjects with Moderate to Severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001810-32	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2251	WHO ICTRP	EUCTR2011-002018-35-IT	SPHERIC-1OE (Sildenafil and Pulmonary HypERTension In COPD – Open Extension) - A multicenter, longitudinal, 12 months open-label study, for the observation of the use of sildenafil in the treatment of patients with pulmonary hypertension associated to chronic obstructive lung disease enrolled in SPHERIC-1 study - SPHERIC-1 OPEN EXTENSION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002018-35	E5
2252	WHO ICTRP	EUCTR2011-002038-37-GB	Hyperpolarised xenon magnetic resonance imaging (Xe-129 MRI) lung imaging in COPD - Xenon lung imaging in COPD: a COPD Cohort sub-study Version 1.0	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002038-37	A3
2253	WHO ICTRP	EUCTR2011-002225-22-DE	A phase I, randomized, controlled, double-blind study to assess safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' pneumococcal vaccine 2830930A when administered as a single dose in healthy toddlers aged 12-23 months. - SPNG-007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002225-22	E1
2254	WHO ICTRP	EUCTR2011-002451-33-PL	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler® in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002451-33	A3
2255	WHO ICTRP	EUCTR2011-002452-13-GB	A 12-month, open label, randomised, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) compared with the existing COPD maintenance therapy alone in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002452-13	A3
2256	WHO ICTRP	EUCTR2011-002652-14-DE	Safety and tolerability of Pelargonium sidoides extract EPs®7630 in children (1 to 5 years old) suffering from acute bronchitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002652-14	E5
2257	WHO ICTRP	EUCTR2011-002665-38-DE	A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, 2 PERIOD CROSSOVER CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE 400 µg BID ON EXERCISE ENDURANCE IN PATIENTS WITH STABLE MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002665-38	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2258	WHO ICTRP	EUCTR2011-002905-31-GB	Effect of roflumilast 500 µg tablets once daily at acute COPD exacerbations treated with standard therapy of oral steroids and antibiotics. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. - TREAT	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002905-31	A3
2259	WHO ICTRP	EUCTR2011-002987-26-DK	Effects of high dose terbutaline on physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute inflammatory response after exercise - Effects of terbutaline on patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002987-26	E5
2260	WHO ICTRP	EUCTR2011-003239-76-IT	Efficacy and tolerability clinical trial of Lantigen B (A bacterial lysate having immunostimulating activity) in the prophylaxis of respiratory infections, with special reference to patients with allergy to perennial inhalants. Double-blind multicenter, randomized study vs. placebo. - LAN-BR-11-001	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003239-76	E2
2261	WHO ICTRP	EUCTR2011-003310-17-ES	"Estudio fase II, multicentrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo para evaluar los efectos de Iloprost inhalado en una prueba de resistencia durante un test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertension pulmonar secundaria a enfermedad obstructiva pulmonar cronica"	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003310-17	A1
2262	WHO ICTRP	EUCTR2011-003595-36-GB	Can muscle dysfunction in COPD be altered by oxygenation in patients with intermittent hypoxia on exertion? - Use of ambulatory oxygen in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003595-36	E5
2263	WHO ICTRP	EUCTR2011-003606-24-ES	A 52-week, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Roflumilast 500 µg on Exacerbation Rate in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated with a Fixed Dose Combination of Long-Acting Beta Agonist and Inhaled Corticosteroid (LABA/ICS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003606-24	A3
2264	WHO ICTRP	EUCTR2011-003732-31-GB	A randomized, double-blind, parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of indacaterol (Onbrez® Breezhaler® 150 µg o.d.) with salmeterol/fluticasone propionate (Seretide® Accuhaler® 50 µg/500 µg b.i.d.) in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003732-31	A3
2265	WHO ICTRP	EUCTR2011-004031-31-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and tolerability of treatment with repeat doses of inhaled RV568 in patients with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004031-31	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2266	WHO ICTRP	EUCTR2011-004152-19-AT	Effects of ROFLUMILAST on markers of subclinical atherosclerosis In stable COPD; the ELASTIC-trial - the ELASITC-trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004152-19	A3
2267	WHO ICTRP	EUCTR2011-004166-16-AT	Does simvastatin treatment affect COPD exacerbations? - Evaluation in a randomized controlled trial - Simvastatin and COPD exacerbation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004166-16	A3
2268	WHO ICTRP	EUCTR2011-004253-11-FI	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TorractoTM) - TorractoTM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004253-11	A3
2269	WHO ICTRP	EUCTR2011-004271-36-BE	Analysis of airway responses in severe COPD patients to Daxas®, using CT based functional respiratory imaging.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004271-36	A3
2270	WHO ICTRP	EUCTR2011-004351-39-IT	Phase II, randomized, double arm, multi-center study evaluating the efficacy and safety of azithromycin for the long term prophylactic treatment of COPD in primary antibody deficiency patients with clinical and spirometrically confirmed COPD suffering from repeated acute exacerbations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004351-39	E2
2271	WHO ICTRP	EUCTR2011-004659-37-DE	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 1] - Tiotropium + olodaterol FDC effect on lung hyperinflation and exercise [MORACTO™ 1]	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004659-37	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2272	WHO ICTRP	EUCTR2011-004660-30-NL	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 2] - Tiotropium + olodaterol FDC effect on lung hyperinflation and exercise [MORACTO™ 2]	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004660-30	A3
2273	WHO ICTRP	EUCTR2011-004710-42-DE	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg), tiotropium (2.5 µg, 5 µg) and olodaterol (5 µg) (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) after 6 weeks once daily treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - VIVACITO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004710-42	A3
2274	WHO ICTRP	EUCTR2011-004759-37-HU	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004759-37	A3
2275	WHO ICTRP	EUCTR2011-004870-26-DE	A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004870-26	A3
2276	WHO ICTRP	EUCTR2011-005036-26-GB	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005036-26	A3
2277	WHO ICTRP	EUCTR2011-005187-25-IT	Efficacy and tolerability clinical trial of an immunostimulant made from inactivated bacteria (BUCCALIN) in the prophylaxis of infection of the airways (rhinotracheobronchitis, colds). Double-blind multicenter, randomized study vs. placebo. - BUC-SI-11-001	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005187-25	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2278	WHO ICTRP	EUCTR2011-005389-39-IT	A phase-II, double-blind, placebo-controlled, randomised, parallelgroup, multi-centre study to assess the efficacy and safety of two staggered dose levels of inhaled once daily AZD5423 or twice daily budesonide for 12 weeks in COPD patients on a background therapy of formoterol. - AZD5423 COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005389-39	A3
2279	WHO ICTRP	EUCTR2011-005544-10-GB	Improving Inhaler Treatment and Small Airways Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Drug Lung Deposition In COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005544-10	A3
2280	WHO ICTRP	EUCTR2011-005673-23-HU	A 12-week multi-center, randomized, double-blind, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of the co-administration of NVA237 + indacaterol once daily vs. indacaterol once daily in patients with moderate to severe COPD - GLOW6	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005673-23	A3
2281	WHO ICTRP	EUCTR2011-005743-27-CZ	A phase II, randomized, controlled, partially-blind study to demonstrate immunogenicity and assess safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' pneumococcal vaccines (2830929A and 2830930A) administered as a 3-dose primary vaccination course during the first 6 months of life and as a booster dose at 12-15 months of age. - SPNG-009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005743-27	E1
2282	WHO ICTRP	EUCTR2011-005864-11-SE	A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORALLY ADMINISTERED PH-797804 FOR 12 WEEKS IN ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) ON A BACKGROUND OF TIOTROPIUM BROMIDE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005864-11	A3
2283	WHO ICTRP	EUCTR2011-005914-12-DE	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response after Treatment with Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005914-12	A3
2284	WHO ICTRP	EUCTR2011-006008-11-GB	Evaluation of effects of chronic dose exposure to cardioselective and non-cardioselective beta blockers on measures of cardiopulmonary function in moderate to severe COPD. - Beta Blocker therapy in moderate to severe COPD. ANDA2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006008-11	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2285	WHO ICTRP	EUCTR2012-000155-14-AT	In vivo assessment of the molecular mechanism of inhaled combination of beclomethasone and formoterol on cell differentiation factors and airway remodelling in COPD - Molecular action of beclomethason/formoterol in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000155-14	E5
2286	WHO ICTRP	EUCTR2012-000384-24-GB	A 4-Week Randomized Cross-Over Study to Evaluate Daily Lung Function Following the Administration of Albuterol/Salbutamol and Ipratropium in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000384-24	A3
2287	WHO ICTRP	EUCTR2012-000413-36-GB	ACE-EPIC: ACE inhibitors to enhance the effects of pulmonary rehabilitation in COPD - ACE-EPIC: Enhancing the effects of pulmonary rehabilitation in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000413-36	A3
2288	WHO ICTRP	EUCTR2012-000524-18-CZ	A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium bromide/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD - Not Applicable	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000524-18	A3
2289	WHO ICTRP	EUCTR2012-000525-45-GR	DB2114930: A randomized, multi-center, double-blind, doubledummy, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol over 12 weeks in subjects with COPD. - Advair v Zephyr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000525-45	A3
2290	WHO ICTRP	EUCTR2012-000712-29-DE	Clinical and immune modifying capacity of Broncho-Vaxom® tested by LPS challenge in healthy volunteers. A randomized double-blind placebo-controlled trial - Broncho-Vaxom® immune-modifying capacity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000712-29	E1
2291	WHO ICTRP	EUCTR2012-000851-15-GB	What is the clinical and cost effectiveness of oral steroids in the treatment of acute lower respiratory tract infection (LRTI)? A placebo controlled randomised trial - The Oral Steroids for Acute Cough (OSAC) Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000851-15	E5
2292	WHO ICTRP	EUCTR2012-000927-42-GB	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000927-42	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2293	WHO ICTRP	EUCTR2012-001005-25-GB	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001005-25	E5
2294	WHO ICTRP	EUCTR2012-001152-19-ES	Effect of supplementation with vitamin D on the acute bronchitis prevention during the first year of life.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001152-19	E1
2295	WHO ICTRP	EUCTR2012-001496-36-AT	Multiple-dose pharmacokinetics of ampicillin / sulbactam and amoxicillin / clavulanic acid during haemodialysis in longterm haemodialysis patients - AMPISUL/AMOXICLAV-HD_V1.4	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001496-36	E5
2296	WHO ICTRP	EUCTR2012-001585-14-ES	Effect of the elimination of colonization by Pneumocystis jirovecii on inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	A3
2297	WHO ICTRP	EUCTR2012-001749-42-IT	Effects of treatment and withdrawal with inhaled beclomethasone/formoterol on lung inflammation in COPD. - Study 3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001749-42	E5
2298	WHO ICTRP	EUCTR2012-001871-35-CZ	AC4116136: A multicenter, randomized, double-blind, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of the addition of umeclidinium bromide Inhalation Powder (62.5mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily, umeclidinium bromide Inhalation Powder (125mcg) once-daily to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily versus placebo to fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg) twice-daily over 12 weeks in subjects with COPD.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001871-35	A3
2299	WHO ICTRP	EUCTR2012-002199-15-GB	A Phase III double-blind, randomised, placebo controlled trial of long term therapy on Exacerbation Rate in patients with stable COPD using Doxycycline - Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Exacerbation Rate in Stable COPD Patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002199-15	E2
2300	WHO ICTRP	EUCTR2012-002900-42-SE	A randomised, double-blind placebo- and active-controlled, multi-centre, 6-way cross-over, single-dose phase IIa study to investigate the bronchodilatory and systemic effects of 4 different doses of inhaled AZD8683 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002900-42	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2301	WHO ICTRP	EUCTR2012-002952-17-GB	Effects of intravenous iron on hypoxic pulmonary responses in COPD - Intravenous iron in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002952-17	E5
2302	WHO ICTRP	EUCTR2012-003037-41-AT	Effects of Roflumilast on pulmonary vascular resistance in patients with COPD and sleep apnea (Overlap Syndrome) with and without non-invasive ventilation. A Pilot Study. - Effects of Roflumilast in Overlap Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003037-41	A3
2303	WHO ICTRP	EUCTR2012-003106-27-DE	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003106-27	A3
2304	WHO ICTRP	EUCTR2012-003253-28-ES	Randomized double-blind placebo-controlled prospective, parallel, multicentre clinical trial of bacterial polyvalent vaccine (BACTEK®) administered by sublingual mucosa in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for efficacy evaluation, security and immunomodulatory response.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003253-28	E2
2305	WHO ICTRP	EUCTR2012-003346-32-ES	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /glycopyrronium bromide) in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	A3
2306	WHO ICTRP	EUCTR2012-003347-30-HU	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /glycopyrronium bromide) in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	A3
2307	WHO ICTRP	EUCTR2012-003413-33-DE	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing (7 days), Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered via Breath Actuated Inhaler (BAI), SPIRIVA® HandiHaler® and Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003413-33	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2308	WHO ICTRP	EUCTR2012-003607-36-CZ	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 6785 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003607-36	E2
2309	WHO ICTRP	EUCTR2012-003973-24-HU	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003973-24	A3
2310	WHO ICTRP	EUCTR2012-004503-13-DK	Effect of Glucocorticosteroids on physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute inflammatory response after exercise	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004503-13	E5
2311	WHO ICTRP	EUCTR2012-004801-28-DE	Multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder once daily compared with Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004801-28	E4
2312	WHO ICTRP	EUCTR2012-004864-24-BE	Randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial with Bronchipret and Sinupret to evaluate acceleration of mucociliary clearance (MCC)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004864-24	E5
2313	WHO ICTRP	EUCTR2012-004949-32-GB	A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Multiple-Dose, Five-Period, Incomplete-Block, Crossover Study to Examine the Pharmacodynamics, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of TD-4208 for 7 Days in Subjects Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - The effects of multiple doses of TD-4208 for 7 days in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004949-32	A3
2314	WHO ICTRP	EUCTR2012-005007-41-SE	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Symptoms on Tiotropium. - Early escalation study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	A3
2315	WHO ICTRP	EUCTR2012-005087-10-AT	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2316	WHO ICTRP	EUCTR2012-005102-22-CZ	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD patients with moderate to severe airflow limitation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	A3
2317	WHO ICTRP	EUCTR2012-005586-13-ES	A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study to compare the efficacy and the safety of 24-week treatment with masitinib versus placebo in patients with severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005586-13	E2
2318	WHO ICTRP	EUCTR2012-005615-92-DE	A two part, double blind, placebo controlled, study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of multiple doses of QBM076 in patients with COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005615-92	E5
2319	WHO ICTRP	EUCTR2013-000116-14-HU	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	A3
2320	WHO ICTRP	EUCTR2013-000262-11-IT	An Open Label Placebo Study To Assess The Inhalation Profile Obtained By Acoustic Monitoring In COPD Patients Using The NEXThaler® Dry Powder Inhaler (DPI) Device.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000262-11	E5
2321	WHO ICTRP	EUCTR2013-000808-41-ES	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+olodaterol fixed dose combination delivered by the Respimat® inhaler vs. 6 weeks twice daily treatment with fluticasone propionate+salmeterol fixed dose combination delivered by the Accuhaler® in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - ENERGITO	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000808-41	A3
2322	WHO ICTRP	EUCTR2013-001312-30-IT	Long term effects of selective beta1-adrenoceptor blockade with bisoprolol on hospital readmissions of elderly patients with coexisting heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001312-30	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2323	WHO ICTRP	EUCTR2013-001477-25-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter cross-over study to assess the effects of a 3 week therapy each with QVA149 versus placebo on pulmonary function and average physical activity levels in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - MOVE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001477-25	E5
2324	WHO ICTRP	EUCTR2013-001490-25-GB	A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease - TWICS - Theophylline with Inhaled Corticosteroid	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001490-25	A3
2325	WHO ICTRP	EUCTR2013-001870-38-SE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens (60 mg/kg and 120 mg/kg) of Weekly Intravenous Alpha-Proteinase Inhibitor (Human) in Subjects with Pulmonary Emphysema due to Alpha-Antitrypsin Deficiency - SPARTA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001870-38	E1
2326	WHO ICTRP	EUCTR2013-001940-71-GB	A Randomized, Placebo Controlled, Double Blinded, Mechanistic trial to investigate the effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on the innate immune system in patients with COPD - OM-85-BV Mechanistic study in COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001940-71	E2
2327	WHO ICTRP	EUCTR2013-001951-11-SE	The FLAGSHIP Study: A 12-week Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AQX-1125 Following Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by targeting the SHIP1 Pathway - FLAGSHIP: AQX-1125 in patients with exacerbations of COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001951-11	A3
2328	WHO ICTRP	EUCTR2013-002239-44-DE	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Study 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002239-44	A3
2329	WHO ICTRP	EUCTR2013-002243-29-FI	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (delivered by the Respimat inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - OTEMTO 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002243-29	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2330	WHO ICTRP	EUCTR2013-002264-24-SE	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium+ olodaterol fixed dose combination (delivered by the Respimat inhaler) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - OTEMTO 2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002264-24	E5
2331	WHO ICTRP	EUCTR2013-002483-84-GB	Multicenter, randomized, blinded, two-period cross-over study to assess the effect of glycopyrronium (44 µg QD) versus tiotropium (18 µg QD) on morning symptoms and pulmonary function in patients with moderate to severe COPD	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002483-84	E5
2332	WHO ICTRP	EUCTR2013-002652-32-DE	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a free combination (both delivered by the Respimat® inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Tiotropium/Olodaterol Fixed Dose Combination versus Free Combination	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002652-32	E5
2333	WHO ICTRP	EUCTR2013-002671-18-GB	An exploratory, 12 week, randomised, partially double-blinded, placebo-controlled parallel group trial to explore the effects of once daily treatments of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination or tiotropium (both delivered by Respimat® inhaler), supervised exercise training and behavior modification on exercise capacity and physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - PhysactoTM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002671-18	E5
2334	WHO ICTRP	EUCTR2013-002696-18-CZ	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Long-Term Safety Trial of Treatment with Nebulized SUN-101 in Patients with COPD: GOLDEN-5 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002696-18	A3
2335	WHO ICTRP	EUCTR2013-002696-18-HU	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Long-Term Safety Trial of Treatment with Nebulized SUN-101 in Patients with COPD: GOLDEN-5 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002696-18	E4
2336	WHO ICTRP	EUCTR2013-002938-20-GB	An open label trial of azithromycin in chronic productive cough - An open label trial of azithromycin in chronic productive cough	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002938-20	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2337	WHO ICTRP	EUCTR2013-002966-38-GB	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002966-38	E5
2338	WHO ICTRP	EUCTR2013-003062-13-GB	A Phase II, randomised, observer-blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' investigational vaccine GSK2838504A, when administered intramuscularly according to a 0, 2 month schedule to COPD patients aged 40 to 80 years - NTHI-004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003062-13	E2
2339	WHO ICTRP	EUCTR2013-003127-11-CZ	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003127-11	E5
2340	WHO ICTRP	EUCTR2013-003619-24-ES	Benefits of liquid oxygen in COPD patients without evidence of domiciliary oxygen therapy, presenting desaturation on exertion.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003619-24	E5
2341	WHO ICTRP	EUCTR2013-004041-17-GB	A double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy of XEN-D0501, a TRPV1 antagonist, in reducing the frequency of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004041-17	E5
2342	WHO ICTRP	EUCTR2013-004223-37-DE	A randomized, multicenter, open-label, cross-over study to assess lung function and patient preference after a 4 week treatment each with QVA149 vs. tiotropium in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and moderate to severe airflow limitation who are on a tiotropium therapy - FAVOR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004223-37	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2343	WHO ICTRP	IRCT138712271774N1	Clinical trial for comparing the effect of 25(oh)2vitD, calcitriol and placebo on pulmonary function test, serum C reactive protein and total antioxidant in patient with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1774&number=1	E5
2344	WHO ICTRP	IRCT138808182685N1	The effect of low-dose oral Theophylline on serum HS-CRP in patients with stable COPD -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2685&number=1	E5
2345	WHO ICTRP	IRCT138901232996N3	Assessing the influence of prayer on mortality rate and severity of ?patients general condition in critically ill patients hospitalized in intensive unit of Baqiyatallah ?Azam Hospital -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2996&number=3	E5
2346	WHO ICTRP	IRCT138903194129N1	The survey of the impact of respiratory rehabilitation techniques on the respiratory functions of chronic obstructive pulmonary disease patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4129&number=1	E5
2347	WHO ICTRP	IRCT138905064443N2	The effect of pulmonary rehabilitation program on self-efficacy and severity of symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4443&number=2	E5
2348	WHO ICTRP	IRCT201101095579N1	Atorvastatin effect on lung function and serum level of hs-CRP in chemical warfare patients with obstructive pulmonary disease.	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5579&number=1	E5
2349	WHO ICTRP	IRCT201102205536N2	Evaluation of sildenafil effect on weaning process from ventilator -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5536&number=2	E5
2350	WHO ICTRP	IRCT201103021599N9	Effect of computer learning on the quality of life in a sample of Iranian patients with asthma who referred to TUMS related hospital -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1599&number=9	E5
2351	WHO ICTRP	IRCT201103025951N1	Zinc sulfate effect on children with respiratory infection -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5951&number=1	E1
2352	WHO ICTRP	IRCT201103154724N2	Efficacy of vitamin D in the improvement of pulmonary function tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4724&number=2	E5
2353	WHO ICTRP	IRCT201103166080N1	Effects of additive therapy of losartan in chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6080&number=1	E5
2354	WHO ICTRP	IRCT201104266299N1	The effect of inspiratory muscle training on clinical status indicators and quality of life in COPD patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6299&number=1	E5
2355	WHO ICTRP	IRCT201105096422N1	The comparison of inspiratory resistive muscle training with incentive spirometer on improving respiratory function and dyspnea in COPD patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6422&number=1	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2356	WHO ICTRP	IRCT201108134519N2	Comparing of the effect of Hejamat and venesection on arterial O2 saturation rate among smokers	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4519&number=2	E5
2357	WHO ICTRP	IRCT201110237872N1	Effect of melatonin on subjective sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7872&number=1	E5
2358	WHO ICTRP	IRCT201201098659N1	Efficacy of Tiotropium compared with salmeterol in control of dynamic hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to Imam Reza Hospital,Tabriz -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8659&number=1	E5
2359	WHO ICTRP	IRCT201202018889N1	The effects of pentoxifylline on 6-minute walk test parameters in patients with pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary diseases -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=8889&number=1	E5
2360	WHO ICTRP	IRCT201203135987N4	The effect of pulmonary rehabilitation on quality of life and activity tolerance of COPD patients	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5987&number=4	E5
2361	WHO ICTRP	IRCT2012071810332N1	Evaluation of Effects Oral Supplements Vitamine D on COPD Exacerbation and FEV1 in Patients With Severe and Very Severe COPD -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=10332&number=1	E2
2362	WHO ICTRP	IRCT201209061599N20	Effect of henna on pulse oximetry results in healthy and cardiopulmonary patients female. -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=1599&number=20	E5
2363	WHO ICTRP	IRCT201212176918N14	Foot reflexology impact on physiological parameters, pulmonary function and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6918&number=14	E5
2364	WHO ICTRP	IRCT2013021012419N1	Evaluating the effect of vitamin D replacement on the distance during six minute walk test in patients with COPD -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=12419&number=1	E5
2365	WHO ICTRP	IRCT201303315486N3	The Effect of Eccentric Exercise on the Respiratory Capacities , Physical Function and Quality of Life Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Exercise therapy and COPD	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=5486&number=3	E5
2366	WHO ICTRP	IRCT201304282496N10	Rapid Shallow Breathing Index Survey: A Predictor of Non-Invasive Ventilation Necessity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A prospective descriptive study -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=2496&number=10	E5
2367	WHO ICTRP	IRCT2013051213299N1	The comparison of atorvastatin effects with placebo on pulmonary pressure in COPD patients -	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=13299&number=1	E2
2368	WHO ICTRP	IRCT2013061713694N1	The effect of self management program on indicators of clinical status in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.irct.ir/searchresult.php?id=13694&number=1	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2369	WHO ICTRP	ISRCTN00075564	A trial of withdrawal of nocturnal non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with chronic hypercapnic ventilatory failure previously stable on nocturnal NIPPV	http://isrctn.org/ISRCTN00075564	A3
2370	WHO ICTRP	ISRCTN01681733	Phase III study to prove the efficacy and tolerability of EPs® 7630 in patients aged greater than or equal to 18 years old with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN01681733	A3
2371	WHO ICTRP	ISRCTN03142263	A feasibility study to inform the design of a randomised controlled trial (RCT) of an interactive internet based Pulmonary Rehabilitation programme	http://isrctn.org/ISRCTN03142263	E2
2372	WHO ICTRP	ISRCTN03714514	A randomised trial comparing clarithromycin to first-line antibiotics for the out-patient treatment of acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN03714514	A3
2373	WHO ICTRP	ISRCTN03895886	Validation study of the Chronic Respiratory disease self-administered standardized Questionnaire and the feeling thermometer in Spanish language	http://isrctn.org/ISRCTN03895886	A3
2374	WHO ICTRP	ISRCTN04761234	Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and intact Interlobar Fissures	http://isrctn.org/ISRCTN04761234	E2
2375	WHO ICTRP	ISRCTN05135218	Non-invasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy: prospective interventional match-controlled study	http://isrctn.org/ISRCTN05135218	E5
2376	WHO ICTRP	ISRCTN05581879	Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition and mechanisms of skeletal muscle weakness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel trial	http://isrctn.org/ISRCTN05581879	A3
2377	WHO ICTRP	ISRCTN05697808	The prevalence and significance of Chronic Obstructive Pulmonary disease in subjects with Acute Coronary Syndrome: an observational study	http://isrctn.org/ISRCTN05697808	E5
2378	WHO ICTRP	ISRCTN06710391	Patient self-management in primary care patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN06710391	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2379	WHO ICTRP	ISRCTN07600011	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison in order to prove efficacy and tolerability of cineole in the long-term treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN07600011	A3
2380	WHO ICTRP	ISRCTN07852892	Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo in patients with acute bronchitis and purulent sputum: a double-blind randomised controlled clinical trial	http://isrctn.org/ISRCTN07852892	E5
2381	WHO ICTRP	ISRCTN07886743	A controlled trial comparing stapling with BioGlue® surgical adhesive versus stapling with buttressed bovine pericardium in lung volume reduction surgery (LVRS)	http://isrctn.org/ISRCTN07886743	A3
2382	WHO ICTRP	ISRCTN09143837	Effects of intravenous iron on hypoxic pulmonary vascular responses in COPD	http://isrctn.org/ISRCTN09143837	E5
2383	WHO ICTRP	ISRCTN10158455	An exploratory, non-drug, network biology study to develop a human in vivo model of acute cigarette smoke inhalation challenge in smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and appropriate controls	http://isrctn.org/ISRCTN10158455	E5
2384	WHO ICTRP	ISRCTN10877141	Do Phosphodiesterase-5 Inhibitors improve exercise capacity in COPD patients with Pulmonary Hypertension: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN10877141	E5
2385	WHO ICTRP	ISRCTN10906292	Mitochondrial adaptations to Aerobic Training in COPD and Health: the MATCH study	http://isrctn.org/ISRCTN10906292	E5
2386	WHO ICTRP	ISRCTN11034505	Supervised high intensity continuous and interval training vs self-paced training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN11034505	E2
2387	WHO ICTRP	ISRCTN11611768	Interval Exercise versus Continuous Exercise in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN11611768	A3
2388	WHO ICTRP	ISRCTN12205188	Prospective randomised controlled trial to investigate the effectiveness of inhalers for the relief of breathlessness in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN12205188	E5
2389	WHO ICTRP	ISRCTN13825248	A single blind randomised controlled trial to determine the effectiveness and cost utility of manual chest physiotherapy techniques in the management of infective exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN13825248	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2390	WHO ICTRP	ISRCTN13946813	Survival, quality of life and health resource use following hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a longitudinal, single-centre, observational study	http://isrctn.org/ISRCTN13946813	A3
2391	WHO ICTRP	ISRCTN14930255	TargetCOPD: a randomised controlled trial of targeted case finding for COPD versus routine practice in primary care	http://isrctn.org/ISRCTN14930255	E2
2392	WHO ICTRP	ISRCTN15098442	Expiratory flow limitation and heliox breathing in resting and exercising chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: a randomised double-blind cross-over trial	http://isrctn.org/ISRCTN15098442	A3
2393	WHO ICTRP	ISRCTN15106246	Efficacy of two educational interventions about inhalation technique in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preference study	http://isrctn.org/ISRCTN15106246	E2
2394	WHO ICTRP	ISRCTN15188976	In situ detection of lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease using 18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography	http://isrctn.org/ISRCTN15188976	A3
2395	WHO ICTRP	ISRCTN15368477	Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients	http://isrctn.org/ISRCTN15368477	A3
2396	WHO ICTRP	ISRCTN15372863	Investigation into the effects of controlling rate and depth of breathing during exertion on arterial oxygen saturation and ventilation with COPD	http://isrctn.org/ISRCTN15372863	A3
2397	WHO ICTRP	ISRCTN15645417	A study of the effectiveness of individual components of a pulmonary rehabilitation programme when compared with the combined programme	http://isrctn.org/ISRCTN15645417	A3
2398	WHO ICTRP	ISRCTN15832381	A randomized control trial of non-invasive ventilation during an exercise programme following acute acidotic exacerbation of COPD in hospital and follow-up use at home: feasibility of using the Trilogy Ventilator	http://isrctn.org/ISRCTN15832381	E2
2399	WHO ICTRP	ISRCTN15985261	A randomised placebo-controlled trial investigating the effect of bilateral quadriceps NeuroMuscular Electrical Stimulation (NMES) on exercise capacity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN15985261	E5
2400	WHO ICTRP	ISRCTN16154048	A study to test the efficacy of the Mag-Flo inhaler tuition device	http://isrctn.org/ISRCTN16154048	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2401	WHO ICTRP	ISRCTN16343749	Pilot study to investigate dietary supplementation of elderly COPD patients with an oral nutritional supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids and its effect on respiratory function, appetite and weight.	http://isrctn.org/ISRCTN16343749	A3
2402	WHO ICTRP	ISRCTN17312089	A prospective randomised, double-blind controlled trial of intravenous aminophylline versus placebo in patients with acute exacerbations of COPD	http://isrctn.org/ISRCTN17312089	A3
2403	WHO ICTRP	ISRCTN17409338	Strengthening the delivery of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) care at primary health care facilities - a randomised controlled trial in Pakistan	http://isrctn.org/ISRCTN17409338	E2
2404	WHO ICTRP	ISRCTN17492330	Pulmonary rehabilitation in the elderly; its impact on quality of life and health service utilisation	http://isrctn.org/ISRCTN17492330	A3
2405	WHO ICTRP	ISRCTN17544114	Effect of singing lessons on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled single-blind trial	http://isrctn.org/ISRCTN17544114	A3
2406	WHO ICTRP	ISRCTN17802078	Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with mild respiratory acidosis: a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN17802078	A3
2407	WHO ICTRP	ISRCTN18062761	Efficacy of ascorbic acid and/ N-Acetylcysteine (NAC) supplementation on nutritional, antioxidant status, and respiratory function of male Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients: a randomized controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN18062761	E2
2408	WHO ICTRP	ISRCTN18443546	Does home telemonitoring reduce healthcare use in recurrent hospital attenders with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A pilot randomised trial	http://isrctn.org/ISRCTN18443546	A3
2409	WHO ICTRP	ISRCTN18841601	Efficacy and safety of a multifactorial intervention to improve treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN18841601	A3
2410	WHO ICTRP	ISRCTN18993812	Cardiopulmonary exercise testing and haemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cross-sectional study	http://isrctn.org/ISRCTN18993812	A3
2411	WHO ICTRP	ISRCTN19258620	Inspiratory muscle training in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN19258620	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2412	WHO ICTRP	ISRCTN19646069	Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE trial	http://isrctn.org/ISRCTN19646069	E5
2413	WHO ICTRP	ISRCTN20283604	Effectiveness of an integrated care guideline training programme (Primary Care 101) on the processes and outcomes of non-communicable chronic diseases compared with usual training and support in primary care in South Africa: a pragmatic cluster randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN20283604	E2
2414	WHO ICTRP	ISRCTN20367656	A single centre, placebo controlled trial to investigate the safety and tolerability of bisoprolol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN20367656	A3
2415	WHO ICTRP	ISRCTN21676344	Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.	http://isrctn.org/ISRCTN21676344	A3
2416	WHO ICTRP	ISRCTN22287730	Does oral creatine supplementation enhance recovery from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation?	http://isrctn.org/ISRCTN22287730	A3
2417	WHO ICTRP	ISRCTN22314061	CardioPulmonary Exercise Testing in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN22314061	A3
2418	WHO ICTRP	ISRCTN22764439	Molecular approaches to reversing skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the role of resistance training and protein supplementation - a double-blind randomised placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN22764439	A3
2419	WHO ICTRP	ISRCTN23612807	Multicentre randomised placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN23612807	A3
2420	WHO ICTRP	ISRCTN24818612	Nocturnal nasal positive pressure ventilation plus oxygen therapy versus oxygen alone in severe stable chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN24818612	A3
2421	WHO ICTRP	ISRCTN25212012	Clinical and immune modifying capacity of Broncho-Vaxom tested by LPS challenge in healthy volunteers	http://isrctn.org/ISRCTN25212012	E1
2422	WHO ICTRP	ISRCTN27066620	A randomised, double-blind placebo controlled trial of the effectiveness of low dose oral Theophylline as an adjunct to Inhaled CorticoSteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN27066620	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2423	WHO ICTRP	ISRCTN29870041	Optimal therapy of chronic obstructive pulmonary disease to prevent exacerbations and improve quality of life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN29870041	A3
2424	WHO ICTRP	ISRCTN31237955	Multi-centre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN31237955	A3
2425	WHO ICTRP	ISRCTN31525632	Nordic walking to improve functional exercise capacity and daily physical activities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN31525632	A3
2426	WHO ICTRP	ISRCTN33686980	The contribution of the intestinal permeability in the systemic inflammation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during acute exercise: an observational case-control study	http://isrctn.org/ISRCTN33686980	A3
2427	WHO ICTRP	ISRCTN33946398	A randomised prospective controlled study to assess the effects of a respiratory case management model on hospital readmission rates in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN33946398	A3
2428	WHO ICTRP	ISRCTN34235668	Does home telemonitoring (Tm) follow-up after hospital discharge for chronic obstructive pulmonary disease patients reduce hospital re-admission? A clustered observational trial	http://isrctn.org/ISRCTN34235668	E5
2429	WHO ICTRP	ISRCTN34252610	Telemonitoring of patients with advanced COPD and heart failure within specialised home care - based on digital pen technology and a Health Diary form	http://isrctn.org/ISRCTN34252610	E5
2430	WHO ICTRP	ISRCTN35501175	A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of a Self-management Programme of Activity Coping and Education for Chronic Obstructive Pulmonary Disease delivered in primary care	http://isrctn.org/ISRCTN35501175	A3
2431	WHO ICTRP	ISRCTN35692743	Non-invasive ventilation (NIV) as an aid to rehabilitation in acute respiratory disease: A prospective, single-blind, randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN35692743	E2
2432	WHO ICTRP	ISRCTN36101176	Hospital at home care in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN36101176	A3
2433	WHO ICTRP	ISRCTN36776916	Randomised double-blind comparison of hand-held inhalers versus electric compressors and nebulisers, for domiciliary high-dose bronchodilator treatment in severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	http://isrctn.org/ISRCTN36776916	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2434	WHO ICTRP	ISRCTN37784439	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group comparison in order to prove efficacy and safety of Cineole in patients with acute bronchitis with productive cough	http://isrctn.org/ISRCTN37784439	E5
2435	WHO ICTRP	ISRCTN38391551	Safety and efficacy of Sumamed® therapy in the treatment of respiratory tract infections in adults and children: international, multicentre, non-comparative study	http://isrctn.org/ISRCTN38391551	A3
2436	WHO ICTRP	ISRCTN39714922	Effect of singing lessons on physical activity in patients with COPD: A prospective, single-blind, randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN39714922	E5
2437	WHO ICTRP	ISRCTN40367841	A pilot study and randomised trial of a multicomponent mobile-health based intervention compared with usual care to improve outcomes in chronic obstructive pulmonary disease.	http://isrctn.org/ISRCTN40367841	E2
2438	WHO ICTRP	ISRCTN41424840	A new model for continuous care of chronic patients - eCare and eLearning for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN41424840	A3
2439	WHO ICTRP	ISRCTN41544517	Effect of Citalopram on Health status, anxiety and depression in patients with chronic Obstructive pulmonary disease: a pilot study	http://isrctn.org/ISRCTN41544517	A3
2440	WHO ICTRP	ISRCTN42132522	Determining the optimal approach to identifying individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a multi-centre randomised trial	http://isrctn.org/ISRCTN42132522	E2
2441	WHO ICTRP	ISRCTN43002091	A Comprehensive Evaluation of the Implementation and Impact of Telecare and Telehealth across Health and Social Care - the Whole System Demonstrator (WSD) Project	http://isrctn.org/ISRCTN43002091	E2
2442	WHO ICTRP	ISRCTN43262969	Randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of 6-day additional oral moxifloxacin administration 400 mg once a day (qd) after common antibiotic treatment on acute bacterial exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients	http://isrctn.org/ISRCTN43262969	A3
2443	WHO ICTRP	ISRCTN44642272	Markers for emphysema versus airways disease in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN44642272	E5
2444	WHO ICTRP	ISRCTN45572998	Preventing viral exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in upper respiratory tract infection: a multinational, double-blinded, randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN45572998	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2445	WHO ICTRP	ISRCTN46428072	An investigation into the effect of neuromuscular electrical stimulation (NMES) and pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN46428072	A3
2446	WHO ICTRP	ISRCTN49632858	A singlecentre, exploratory, cluster randomised controlled trial of a complex psychosocial intervention for the management of COPD	http://isrctn.org/ISRCTN49632858	E2
2447	WHO ICTRP	ISRCTN50085100	Multicentre randomised placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN50085100	E2
2448	WHO ICTRP	ISRCTN50373337	Effectiveness of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive and restrictive lung disease in elderly patients	http://isrctn.org/ISRCTN50373337	A3
2449	WHO ICTRP	ISRCTN50541811	A randomised parallel group trial to investigate the effect of seretide withdrawal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using non-invasive biomarkers and physiological measurements	http://isrctn.org/ISRCTN50541811	A3
2450	WHO ICTRP	ISRCTN51185878	The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test in pulmonary rehabilitation: a prospective, multicentre cohort study	http://isrctn.org/ISRCTN51185878	E5
2451	WHO ICTRP	ISRCTN52403063	A cluster randomised controlled trial evaluating the effectiveness of a structured pulmonary rehabilitation programme (SPRP) for improving the health status of people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) delivered at the level of general practice compared with usual care	http://isrctn.org/ISRCTN52403063	E2
2452	WHO ICTRP	ISRCTN53308138	Does an intensive development procedure of multidisciplinary guidelines improve prescribing behaviour: a pre/post study with concurrent control group and a randomised subgroup	http://isrctn.org/ISRCTN53308138	E1
2453	WHO ICTRP	ISRCTN53887688	Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN53887688	A3
2454	WHO ICTRP	ISRCTN54451987	A randomised controlled clinical trial of the comparison of two strategies (multifaceted strategy multi-pronged strategy of individualized attention versus a self-control strategy) for the management of patients with COPD and/or heart failure	http://isrctn.org/ISRCTN54451987	E2
2455	WHO ICTRP	ISRCTN55206395	A single centre randomised controlled trial to identify if cognitive behavioural therapy delivered by respiratory nurses reduces anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CBT CARE Study).	http://isrctn.org/ISRCTN55206395	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2456	WHO ICTRP	ISRCTN55776263	Acute Chest Triage Rapid Intervention Guided by Home Care or Telecare	http://isrctn.org/ISRCTN55776263	A3
2457	WHO ICTRP	ISRCTN56104508	Primary care practice based care management for chronically ill patients: An open multicentre cluster randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN56104508	E2
2458	WHO ICTRP	ISRCTN57141601	A study to investigate the effects of voluntary coughing on the airways of asthmatic and COPD subjects	http://isrctn.org/ISRCTN57141601	A3
2459	WHO ICTRP	ISRCTN57615270	Acoustic analysis of the effect of codeine on cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN57615270	A3
2460	WHO ICTRP	ISRCTN58336458	Efficacy of EPs 7630 compared to N-acetylcysteine (ACC) in children with acute bronchitis	http://isrctn.org/ISRCTN58336458	E1
2461	WHO ICTRP	ISRCTN59758487	Does an individualised self-management plan help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiate early treatment for infective exacerbations?	http://isrctn.org/ISRCTN59758487	A3
2462	WHO ICTRP	ISRCTN60147249	Efficacy of two educational interventions about inhalation technique in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - a randomized controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN60147249	E2
2463	WHO ICTRP	ISRCTN60790910	Efficacy of EPs 7630 compared to placebo in the treatment of acute bronchitis	http://isrctn.org/ISRCTN60790910	E5
2464	WHO ICTRP	ISRCTN61381178	A pilot study to evaluate whether acupuncture is likely to reduce symptoms of breathlessness and anxiety during acute exacerbations of Chronic Obstructive Disease (COPD) - a single blind, placebo controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN61381178	A3
2465	WHO ICTRP	ISRCTN61661881	On demand prostacyclin inhalation in obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: a single centre prospective randomised double-blind crossover study	http://isrctn.org/ISRCTN61661881	A3
2466	WHO ICTRP	ISRCTN61732734	Randomised controlled trial of a home based exercise programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN61732734	A3
2467	WHO ICTRP	ISRCTN63026442	Randomised trial of nasal mask versus full-face mask for the application of non-invasive ventilation in patients admitted to Queen's Medical Centre with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease and hypercapnic respiratory failure	http://isrctn.org/ISRCTN63026442	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2468	WHO ICTRP	ISRCTN63818313	A Single Centre, Randomised, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Effects of Roflumilast on Cardiac Repolarization, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability in Healthy Volunteers	http://isrctn.org/ISRCTN63818313	E5
2469	WHO ICTRP	ISRCTN64759523	A Comprehensive Comparison of the Sensitivity of Common Exercise Outcome Measures for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a randomised trial	http://isrctn.org/ISRCTN64759523	E5
2470	WHO ICTRP	ISRCTN66099139	EDEN-EPIC: Effect of dietary nitrate supplementation on exercise performance in COPD - a randomised double-blind cross-over placebo controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN66099139	E5
2471	WHO ICTRP	ISRCTN67880705	INDacaterol effect on Health status in COPD: A real Life patient Experience prospective observational study (INHALE)	http://isrctn.org/ISRCTN67880705	E5
2472	WHO ICTRP	ISRCTN68654480	The effects of maintenance schedules following pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN68654480	A3
2473	WHO ICTRP	ISRCTN68856013	Pilot Study in Preparation for a Pragmatic Randomised Controlled Trial of Tele-Health for Early Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://isrctn.org/ISRCTN68856013	E2
2474	WHO ICTRP	ISRCTN70138213	A single centre observational study to establish reference values for the incremental shuttle walk test in a healthy population	http://isrctn.org/ISRCTN70138213	E5
2475	WHO ICTRP	ISRCTN70191324	A study of the impact of a written action plan and multi-disciplinary (respiratory specialist nurse led) intervention in preventing re-admission and improving quality of life through better disease management in patients admitted with an exacerbation	http://isrctn.org/ISRCTN70191324	A3
2476	WHO ICTRP	ISRCTN70785677	Tai Chi-Qigong improves physiological and psychosocial health in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN70785677	E2
2477	WHO ICTRP	ISRCTN72035428	Antibiotics for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD): a pilot randomised trial within the General Practice Research Database (GPRD)	http://isrctn.org/ISRCTN72035428	A3
2478	WHO ICTRP	ISRCTN72258018	An evaluation of the cost effectiveness of single test screening spirometry in the early diagnosis and management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in primary care	http://isrctn.org/ISRCTN72258018	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2479	WHO ICTRP	ISRCTN73861224	RESPONSIFVE: Efficacy and therapeutic response to Procoralan® in the treatment of chronic stable angina pectoris in routine medical practice ? a prospective non-interventional study	http://isrctn.org/ISRCTN73861224	E5
2480	WHO ICTRP	ISRCTN77261143	Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (AECOPD): a randomised trial - The ProCOLD Study	http://isrctn.org/ISRCTN77261143	A3
2481	WHO ICTRP	ISRCTN77419032	Safety and tolerability of Pelargonium sidoides extract EPs® 7630 in children (1 to 5 years old) suffering from acute bronchitis: a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN77419032	E5
2482	WHO ICTRP	ISRCTN77785397	Maximizing the effects of self-management interventions on chronic disease outcomes: the development of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) web-based patient portal	http://isrctn.org/ISRCTN77785397	E2
2483	WHO ICTRP	ISRCTN78843393	Physical and psycho-social profiling of patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease ? data to inform an intervention	http://isrctn.org/ISRCTN78843393	E5
2484	WHO ICTRP	ISRCTN79038750	ACE inhibitors to augment the effects of pulmonary rehabilitation in COPD	http://isrctn.org/ISRCTN79038750	E2
2485	WHO ICTRP	ISRCTN79533637	Effect of Occupational Therapy in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN79533637	A3
2486	WHO ICTRP	ISRCTN80279999	Domiciliary application of non-invasive positive pressure ventilation with average volume assured pressure support to subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who remain hypercapnic following the application of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) for an acute exacerbation	http://isrctn.org/ISRCTN80279999	A3
2487	WHO ICTRP	ISRCTN80745975	A randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in an at risk group	http://isrctn.org/ISRCTN80745975	A3
2488	WHO ICTRP	ISRCTN80875207	Evaluation of the relative severity of pulmonary neutrophilic inflammation and therapeutic modification with intravenous prolastin by means of 18 fluoro-2-deoxyglucose (18FDG) positron emission tomography (PET)/computerised tomography (CT) scanning in subjects with usual chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and alpha 1-antitrypsin deficiency	http://isrctn.org/ISRCTN80875207	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2489	WHO ICTRP	ISRCTN81189044	A Self-management Programme of Activity, Coping and Education for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): is it a feasible alternative to conventional rehabilitation? A randomised study	http://isrctn.org/ISRCTN81189044	E2
2490	WHO ICTRP	ISRCTN82911859	Testing sputum rheology, sputum fourier transformed infrared spectroscopy and exhaled volatile organic compounds in diagnosing and monitoring chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN82911859	E5
2491	WHO ICTRP	ISRCTN83029560	Pursed Lip Breathing (PLB) and its role in the management of breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN83029560	A3
2492	WHO ICTRP	ISRCTN83655837	Quantification of the impact of pulmonary rehabilitation in patients with moderate and severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN83655837	A3
2493	WHO ICTRP	ISRCTN84503991	The actions of phloridzin on sodium ion transporters and potential difference in nasal airway epithelium.	http://isrctn.org/ISRCTN84503991	A3
2494	WHO ICTRP	ISRCTN84599369	A pilot randomised controlled study for the delivery of standardised self management (SPACE Self management Programme of Activity, Coping and Education) at the time of discharge after an acute exacerbation of COPD - is it effective?	http://isrctn.org/ISRCTN84599369	E5
2495	WHO ICTRP	ISRCTN84612310	Swiss Study On Pulmonary Rehabilitation after Exacerbation	http://isrctn.org/ISRCTN84612310	A3
2496	WHO ICTRP	ISRCTN84977419	A prospective randomised cross-over trial to examine the effect of auto variable positive airway pressure versus standard non-invasive positive pressure ventilation on stable chronic obstructive pulmonary disease-patients previously established on non-invasive ventilation	http://isrctn.org/ISRCTN84977419	A3
2497	WHO ICTRP	ISRCTN85191494	Impact of smoking cessation on skeletal muscle atrophy and hypertrophy pathways in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN85191494	E5
2498	WHO ICTRP	ISRCTN86049077	Systemic manifestation and co-morbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are associated with circulating markers of aging: a cross-sectional observational study with a longitudinal follow-up for two years	http://isrctn.org/ISRCTN86049077	E5
2499	WHO ICTRP	ISRCTN86821773	A randomised 2x2 trial of community versus hospital rehabilitation, followed by telephone or conventional follow up; impact on quality of life, exercise capacity and use of health care resources	http://isrctn.org/ISRCTN86821773	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2500	WHO ICTRP	ISRCTN87439020	The effects of unilateral neuromuscular stimulation on quadriceps muscle morphology, architecture and function in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN87439020	E5
2501	WHO ICTRP	ISRCTN89287773	Effectiveness and cost effectiveness of a telemedicine at home intervention to prevent readmissions in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, parallel group, standard practice controlled pilot study	http://isrctn.org/ISRCTN89287773	E2
2502	WHO ICTRP	ISRCTN90940049	Evaluation of the WISE approach in primary care: improving outcomes in chronic conditions through effective self-management - a two-arm practice-level cluster randomised controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN90940049	A3
2503	WHO ICTRP	ISRCTN91892415	A randomised controlled trial to compare auto variable positive airway pressure ventilation with conventional non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease	http://isrctn.org/ISRCTN91892415	A3
2504	WHO ICTRP	ISRCTN92422949	The use of biomarkers to direct antibiotic and systemic corticosteroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a randomised controlled study	http://isrctn.org/ISRCTN92422949	A3
2505	WHO ICTRP	ISRCTN94263922	An observational study examining airway remodelling and repair in patients with severe persistent asthma treated with bronchial thermoplasty: An imaging and immunopathological study	http://isrctn.org/ISRCTN94263922	A3
2506	WHO ICTRP	ISRCTN94278636	Does using a handheld fan and wet-wipe improve exercise capacity or speed resolution of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease?	http://isrctn.org/ISRCTN94278636	A3
2507	WHO ICTRP	ISRCTN94514482	A 3-arm randomised controlled parallel group trial to determine the efficacy of pulmonary rehabilitation in moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in primary health care and maintenance of benefits at 2 years	http://isrctn.org/ISRCTN94514482	A3
2508	WHO ICTRP	ISRCTN95689523	Neurocognitive and health-related quality of life outcomes of nocturnal oxygen supply in chronic obstructive pulmonary disease patients with sleep-related oxygen desaturation	http://isrctn.org/ISRCTN95689523	A3
2509	WHO ICTRP	ISRCTN96143888	A feasibility study to inform the development of a multicentre randomised controlled trial of an asthma-tailored pulmonary rehabilitation programme versus usual care for individuals with severe asthma	http://isrctn.org/ISRCTN96143888	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2510	WHO ICTRP	ISRCTN96634935	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The impact of a telemetric COPD monitoring service - a randomised controlled trial with nested qualitative study	http://isrctn.org/ISRCTN96634935	A3
2511	WHO ICTRP	ISRCTN97227471	Do regular oral antibiotics prevent hospital admission for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)?	http://isrctn.org/ISRCTN97227471	A3
2512	WHO ICTRP	ISRCTN98252311	Bosentan, an endothelin-receptor antagonist, in the treatment of pulmonary hypertension in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial	http://isrctn.org/ISRCTN98252311	A3
2513	WHO ICTRP	ISRCTN99038914	A randomised controlled trial of an intervention to promote the effects of Health Enhancing Physical Activity (HEPA) on physical and psychosocial outcomes in patients with mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) who are being treated with tiotropium	http://isrctn.org/ISRCTN99038914	A3
2514	WHO ICTRP	ISRCTN99586989	PRedicting Outcome using systemic Markers In Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): the PROMISE-COPD cohort study	http://isrctn.org/ISRCTN99586989	A3
2515	WHO ICTRP	ISRCTN99876783	Randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://isrctn.org/ISRCTN99876783	E2
2516	WHO ICTRP	JPRN-C00000061	Clinical trial of ghrelin administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2517	WHO ICTRP	JPRN-C00000232	A randomized, parallel-group, multicenter clinical trial to evaluate the preventive effect on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with Carbocisteine (1500mg/day)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2518	WHO ICTRP	JPRN-C00000233	A randomized, placebo controlled, parallel-group, multicenter clinical trial to evaluate the preventive effect on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with Carbocisteine (1500mg/day)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2519	WHO ICTRP	JPRN-C00000367	Multicentric study of combination therapy of theophylline and tiotropium in COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2520	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-101125	A 52-week treatment, multi-center, randomized, open label, parallel group study to assess the long term safety and tolerability of NVA237 (50 mcg o.d.) using tiotropium (18 mcg o.d.) as an active control in Japanese patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101125	E1
2521	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-111714	Phase3 study of T-1220 in the patients with bacterial infectious disease-Open label, multi-center study-	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111714	E1
2522	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121760	ONO-8025 Phase II Study -A Multicenter Randomized Double-blind Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients-	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121760	E1
2523	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121912	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of KRP-AB1102 Compared With Placebo for 4- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121912	E1
2524	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121913	A Multiple Dose, PhaseII Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetics of KRP-AB1102 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121913	E1
2525	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121915	A Phase II, Randomized, Double-blind, Two-week 3 Way Cross-over, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Formoterol DPI Compared With Placebo in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121915	E1
2526	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-121975	Long-term safety study of KRP-AB1102 in japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121975	E1
2527	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132055	Pharmacological Effect of Lysozyme for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma With Sputum Symptom: a Randomised Placebo-controlled Study	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132055	E1
2528	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132223	A Phase II, Repeated-dose clinical pharmacology Study, Evaluating the Pharmacokinetics and Safety of KRP-AB1102F DPI in Patients With Mild to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132223	E1
2529	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132224	A Phase III, Open-label, 52week Study Evaluating the Safety and Efficacy of KRP-AB1102F DPI in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132224	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2530	WHO ICTRP	JPRN-JapicCTI-132279	A Phase III, Randomized, Double-blind, Active-controlled 12 week Study Evaluating the Efficacy and Safety of KRP-AB1102F DPI Compared with KRP-AB1102 DPI in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132279	E1
2531	WHO ICTRP	JPRN-JMA-IIA00033	Double-blind sham device-controlled multi-center crossover trial of chlorine dioxide gas on the protective effect against respiratory infections	https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=1023	E1
2532	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000000634	Randomized, controlled trial of early intervention with pranlukast for prevention of bronchial asthma in infants with wheezy bronchitis and atopy	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2533	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001018	Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary artery diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2534	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001089	Effect of tiotropium on urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease with micturition disorder	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2535	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001277	The effect of Acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD Acupuncture Trial: CAT).	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2536	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001310	An open-label prospective trial designed to evaluate the safety and efficacy of bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) by autologous blood injection in emphysematous lung diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2537	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001489	Reduced airway inflammation of smokers with statins	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2538	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001503	Comparison of adherence and efficacy between inhaled salmeterol and transdermal tulobuterol patch in elderly COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2539	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001833	The efficacy of the assist use of short-acting beta2 stimulant procaterol on the daily activity in COPD patients. NIIGATA Multicenter Study	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2540	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000001954	Evaluation of treatment to COPD by 320-area detector CT	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2541	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002056	Effects of rabeprazole on acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with acid reflux symptoms	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2542	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002080	A clinical research regarding an inhalation therapy of the low concentration carbon monoxide (CO) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and secondary pulmonary artery hypertension (sPAH)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2543	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002104	Role of COX-2 for cough reflex sensitivity to inhaled capsaicin in patients with chronic bronchitis	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2544	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002234	Inspection for the management guidelines of acute respiratory infection in adults	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2545	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002309	Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnea, exercise capacity and health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2546	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002355	Vibration Response Imaging and Pulmonary Function: Comparing healthy subjects and patients of pulmonary diseases.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2547	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002608	NHO network group multi-center study on features of health-care associated pneumonia (HCAP) in Japan -roles of HCAP on acute exacerbation in respiratory failure –	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2548	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002629	Association of efficacy of long acting beta 2-agonist (LABA) and single nucleotide polymorphisms (SNP) of beta 2-adrenergic receptors in elderly patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2549	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002647	Effect of voluntary hyperventilation on exercise tolerance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2550	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002668	Evaluation of bronchodilation induced by beta-adrenergic agents in COPD patients. -Three-dimensional CT Image analysis-	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2551	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002764	Bronchodilator effects of salmeterol/fluticasone propionate (SFC) in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2552	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000002800	Efficacy of assist usage of inhaled procaterol on improving dyspnea symptom and QOL in daily activities of patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2553	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003107	Clinical efficacy of sildenafil on pulmonary hypertension in patients with chronic respiratory disorders	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2554	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003174	The effects of inhaled procaterol on COPD patients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2555	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003192	Additive effects of short-acting bronchodilators in COPD patients who still had dyspnea in their daily lives despite long-acting bronchodilators.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2556	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003193	Development of non-invasive methods for diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and for difference between asthma and COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2557	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003268	Effect of low-temperature sauna therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2558	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003358	Randomized clinical study for BCAA and trace element-contained supplement in COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2559	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003401	The effect of add-on beta2 agonist in patients with COPD treated with tiotropium	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2560	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003403	Additional effects of moderate-dose fluticasone and salmeterol combination therapy on exacerbations and airflow limitations in patients with COPD in Japan	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2561	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003470	Keio research program for COPD in Japanese population	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2562	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003618	Randomized clinical study with tiotropium and formoterol/budesonide in COPD with asthma	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2563	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003718	COPD field survey in primary care physician	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2564	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003792	Evaluation of the effect of bronchodilator on COPD patients by physiological cost index	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2565	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000003904	Transbronchial Decompression of Emphysematous bullae	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2566	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004097	Prospective combined analysis of spirometry, impulse oscillation, and chest tomography for the effect of salmeterol/fluticasone (SFC) in COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2567	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004196	Assessments of the effect of Salmeterol and Fluticasone Propionate (SFC250) on the patients with chronic obstructive pulmonary disease by Impulse Oscillometry	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2568	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004276	Intraleural administration of sustained-release basic fibroblast growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease accompanied by pneumothorax	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2569	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004391	Effect of continuous low-temperature sauna therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2570	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004434	The efficacy of CT screening on early detection of lung cancer for patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2571	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004496	A randomized phase II study of perioperable tiotropium treatment in gastric cancer patient with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2572	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004749	Investigate the long-term influence of bosentan on cardiac function, and its cardioprotective efficacy and safety in patients with pulmonary hypertension due to concurrent COPD or IPF	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2573	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000004859	Clinical study of ciclesonide(CIC) add-on to smeterol/fluticasone propionate combination(SFC) and tiotropium in poorly controlled asthmatic patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2574	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005063	Study of step down from high dose of salmeterol/fluticasone propionate combination(SFC) with tiotropium to middle dose of SFC + ciclesonide(CIC) with tiotropium in well controlled asthmatic patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2575	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005101	Examination of effect and safety of short acting beta2 agonist in stability period COPD patient(Acute effect and chronic effect)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2576	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005139	Effect of Tiotropium on sputum and cough in COPD patients with prolonged sputum	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2577	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005168	Observational study of changes in endothelial micro-particles in COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2578	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005188	The effect of standard treatments in COPD patients without maintenance therapy.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2579	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005204	A randomized, comparative study of Budesonide/formoterol versus Fluticasone/Salmeterol in COPD with asthma patients to improve oxidative stress and inflammatory mediators	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2580	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005285	Relationship between IPAG-COPD and the morbidity of COPD in Kanagawa	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2581	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005459	Add-on therapy for COPD receiving inhaled bronchodilators	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2582	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005519	The role of long-term use of noninvasive ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2583	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005543	The double blind study of the clinical effects of anti-cholinergic agent "imidafenadin" for COPD patients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2584	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005700	Studies on the role of respiratory syncytial (RS) virus infection on the development and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2585	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005770	The examination about the performance and safe operation of the Motivative exercise evaluation device	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2586	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005793	Open-label study of tiotropium/pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis with emphysema	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2587	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000005947	Prospective observational Study for the COPD exacerbation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2588	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006256	Evaluation of clinical efficacy of transdermal Tulobuterol to the small airway dysfunction in patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2589	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006261	Analysis for the change of the intestinal bacterial flora by antimicrobials (antibiotics) with using T-RFLP method, and examination of the usefulness of probiotics for diarrhea caused by antimicrobials.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2590	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006291	Comparison of response to salmeterol/fluticasone combination (SFC) therapy in elderly- versus younger- onset asthma and COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2591	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006293	A clinical trial to evaluate the cahnges in symptoms, daily activity, exercise endurance, and pulmonary function by therapeutic interventions in the patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2592	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006435	A pilot study to assess mediastinal emphysema after esophageal endoscopic submucosal dissection with insufflation of carbon dioxide	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2593	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006441	Double blind randomized controlled trial to assess mediastinal emphysema after esophageal endoscopic submucosal dissection with insufflation of carbon dioxide	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2594	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006589	Investigation of inhaled Salmeterol/ Fluticasone propionate (SFC) in patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2595	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006692	Analysis of susceptibility molecule for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2596	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006696	Ion Mobility Spectrometry in healthy and respiratory disease subjects	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2597	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000006724	Clinical effects of indacaterol in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2598	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007148	Evaluation of clinical efficacy of transdermal Tulobuterol to the small airway dysfunction in patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2599	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007543	Study of the Effect of inhaled Short Acting Beta 2 Agonist(procaterol) on Breathlessness on Exertion in COPD patients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2600	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007544	Additional effects of moderate-dose fluticasone and salmeterol combination therapy on exacerbations and airflow limitations in patients with COPD in Japan	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2601	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007708	Evaluation of the efficacy of Symbicort turbuhaler that target patients with bronchial asthma complicated by COPD and bronchial asthma - Evaluation of diurnal variation in peak flow -	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2602	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000007979	Prevalence of osteoporosis in COPD patients and its risk factors	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2603	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008079	The safety and efficacy of Bisoprolol in patient with ischemic heart disease complicating chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2604	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008102	The efficacy of salmeterol/fluticasone inhalation on systemic inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2605	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008123	The effect of tulobuterol patch on exercise tolerance in COPD patients with pulmonary rehabilitation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2606	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008268	Comparison between indacaterol and tiotropium on respiratory function and exercise tolerance in COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2607	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008384	Comparison of the effect of indacaterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2608	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008394	Effects of adding budesonide/formoterol in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2609	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008534	A Phase IV Clinical Trial of EMPYNASE P Tablets 18000 in Patients with Chronic Respiratory Disease.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2610	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008561	Prospective controlled trial of piperacillin versus ampicillin for lower respiratory infection caused by Haemophilus influenzae	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2611	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008731	Significance of respiratory microbes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and bronchial asthma detected by the comprehensive realtime PCR method	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2612	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008934	Effect of long term intervention with acupuncture on COPD: A randomized controlled trial.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2613	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000008973	Comparison between pulmonary functional magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with Chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2614	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009077	Comparison of the effect of tiotropium monotherapy versus tiotropium and indacaterol combination therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2615	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009139	Effects of Highly Absorptive Curcumin on Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (HS-Cur COPD study)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2616	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009174	Effect of budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease patients with low peak inspiratory flow rate	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2617	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009357	The efficacy and safety of long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and long-acting beta2-agonist (LABA) in COPD patients with benign prostatic hyperplasia (BPH)	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2618	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009577	Improvement of exercise tolerance by a long-term assisting use of the short acting beta 2 agonist (procaterol) for pulmonary rehabilitation in patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2619	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009657	The effect of indacaterol on exercise tolerability	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2620	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009849	Clinical evaluation of exercise training for patients with chronic obstructive pulmonary disease - An exploratory study to identify the appropriate evaluation metric -	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2621	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009857	Effects of a newly bronchodilator for lung hyperinflation and exercise tolerance in patients with mild to moderate stable COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2622	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000009951	Comparison of indacaterol with tiotropium for stable COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2623	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010075	The evaluation of the effect of vitamin D on asthma and COPD and the relationship with Th17 cells	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2624	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010122	Clinical Efficacy of Cefditoren Pivoxil for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2625	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010135	Emphysema image analysis using Apollo software	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2626	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010137	Use the inhaler device to study the effective levels of inhalation from new outpatients.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2627	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010262	Effects of inhaled indacaterol and inhaled tiotropium on impulse oscillation system (IOS)-assessed measures of peripheral airway resistance and reactance in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2628	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010276	The study of predictive factors for the effect of Salmeterol/Fluticasone combination(SFC) on the patients with obstructive pulmonary dysfunction.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2629	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010459	Effect of hydrogen-rich water on chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized, controlled, double-blind clinical trial	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2630	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010509	The role of hydrogen sulfide (H2S) as a marker of diagnosis and control in respiratory diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2631	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010514	Sarcopenia and dysphagia in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2632	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010677	Prospective Exploration for the Association of Chronic Obstructive Lung Disease/Emphysema with Incidence of Chronic Respiratory Diseases	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2633	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010711	Investigation of biomarkers for predicting the response to steroids in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2634	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000010948	Evaluation of the usefulness of perioperative administration of tiotropium and indacaterol in lung cancer patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2635	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011066	An observational study of ambulatory pulse oximetry monitoring in chronic obstructive pulmonary disease outpatients not receiving supplemental oxygen therapy	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2636	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011404	Development of the self-management education program for COPD patients using iPad	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2637	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011433	Evaluation of a symptom-based COPD population screener (COPD-PS) questionnaire for screening of COPD in primary care	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2638	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011434	Evaluation of a symptom-based COPD population screener (COPD-PS) questionnaire for COPD patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2639	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011449	Clinical efficacy in the budesonide / formoterol for the COPD patients under using tiotropium.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2640	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011462	The clinical study of the budesonide/formoterol combination drug additional dosage in the perioperative period in a lung cancer patient with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2641	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011564	The additional effect of the respiratory rehabilitation to the COPD patient who did additional medical treatment of budesonide / formoterol at tiotropium	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2642	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011773	The clinical efficacy of perioperative inhalation of budesonide/formoterol fumarate dehydrate for lung cancer patients with COPD.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2643	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011848	Study on bronchus expansion effect on COPD patient of glycopyrronium bromide	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2644	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000011958	Combination therapy with tiotropium and indacaterol in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2645	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012043	Assessment of bronchodilation induced by beta-adrenergic agent and anti-cholinergic agent in COPD patients, using 3D CT Image analysis	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2646	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012046	Comparison of efficacy in pulmonary function of tiotropium / indacaterol and tiotropium / budesonide / formoterol in patients with COPD: Multicenter study.	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2647	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012339	Serum periostin levels in infants with acute RS virus bronchitis	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2648	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012345	Effects of phasic electrical stimulation during expiration in patients with chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2649	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012523	Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography in combined pulmonary fibrosis and emphysema	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2650	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012592	COPD Assessment in Practice	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2651	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012695	General assessment of COPD status including pulmonary function, activities of daily livings, and dyspnea and its predictive value for acute exacerbation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2652	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012795	Effects of Tulobuterol Patch (Long acting beta-2 agonist) on dyspnea during exercise in patients with COPD	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2653	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000012876	The Epidemiology survey about the asthma to be complicated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2654	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013230	Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between COPD severity and cardiac function at MRI	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2655	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013233	A prospective observational study of the surgery for lung cancer in patients with low pulmonary function	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2656	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013314	Adherence of inhalation drugs in asthma and chronic obstructive pulmonary disease	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2657	WHO ICTRP	JPRN-UMIN000013318	Efficacy of formoterol inhalation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: investigation of the effects on the central and peripheral airways starting from immediately after inhalation	http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm	E1
2658	WHO ICTRP	KCT0000116	Clinical Characteristics of Patients with Tuberculosis Destroyed Lung	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1391	E5
2659	WHO ICTRP	KCT0000371	Study on genes as risk factors related with development and phenotype of COPD.	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1898	E5
2660	WHO ICTRP	KCT0000425	Genotyping to identify genes associated with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and clinical phenotypes	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1985	E5
2661	WHO ICTRP	KCT0000552	Cohort study of COPD in Dusty Area	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=2471	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2662	WHO ICTRP	KCT0000891	2nd Stage of the ANOLD COPD Cohort Study I	http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=2654	E5
2663	WHO ICTRP	NCT00000564	Nocturnal Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000564	A3
2664	WHO ICTRP	NCT00000565	Clinical Study of Intermittent Positive Pressure Breathing (IPPB)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000565	A3
2665	WHO ICTRP	NCT00000568	Lung Health Study (LHS) I and III	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000568	A3
2666	WHO ICTRP	NCT00000569	Lung Health Study II	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000569	A3
2667	WHO ICTRP	NCT00000571	Trial of Inspiratory Muscle Rest and Exercise in Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000571	A3
2668	WHO ICTRP	NCT00000573	Emphysema: Physiologic Effects of Nutritional Support	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000573	A3
2669	WHO ICTRP	NCT00000606	National Emphysema Treatment Trial (NETT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000606	A3
2670	WHO ICTRP	NCT00000621	Feasibility of Retinoic Acid Treatment in Emphysema (FORTE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000621	A3
2671	WHO ICTRP	NCT00001462	Characterization of the Pathobiology of Early Lung Destruction in Alpha 1-Antitrypsin Deficient Individuals	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001462	E5
2672	WHO ICTRP	NCT00005123	Honolulu Heart Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005123	E5
2673	WHO ICTRP	NCT00005279	Tucson Epidemiology Study of Chronic Obstructive Lung Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005279	E5
2674	WHO ICTRP	NCT00005280	Specialized Center of Research in Occupational and Immunologic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005280	E5
2675	WHO ICTRP	NCT00005281	Early Risk Predictors For Chronic Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005281	E5
2676	WHO ICTRP	NCT00005282	Prospective Evaluation of Airways Reactivity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005282	E5
2677	WHO ICTRP	NCT00005284	Epidemiology of Airway Responsiveness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005284	E5
2678	WHO ICTRP	NCT00005285	Effect of Maternal Smoking On Neonatal Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005285	E5
2679	WHO ICTRP	NCT00005288	Epidemiology and Pulmonary Response To Organic Dust Exposure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005288	E5
2680	WHO ICTRP	NCT00005292	Alpha1-Antitrypsin Deficiency Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005292	E5
2681	WHO ICTRP	NCT00005298	Inflammation, Autonomic Dysfunction and Airway Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005298	E5
2682	WHO ICTRP	NCT00005370	Longitudinal Study of Cortisol and Pulmonary Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005370	E5
2683	WHO ICTRP	NCT00005382	Sources of Variability in Peak Expiratory Flow	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005382	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2684	WHO ICTRP	NCT00005425	Statistical Analysis of Vlagtwedde-Vlaardingen Data Set	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005425	E5
2685	WHO ICTRP	NCT00005537	Genetics of Airway Responsiveness and Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005537	E5
2686	WHO ICTRP	NCT00005697	Intervention for Resistant Pregnant Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005697	E5
2687	WHO ICTRP	NCT00005717	Medication Adherence in COPD--A Self-Regulation Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005717	E5
2688	WHO ICTRP	NCT00005720	Lay-Led Smoking Cessation Approach for Southeast Asian Men	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005720	E5
2689	WHO ICTRP	NCT00006306	Effects of Chronic Ozone Exposure on Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006306	E5
2690	WHO ICTRP	NCT00006419	Diet and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006419	E5
2691	WHO ICTRP	NCT00006513	Assessing the Occupation Burden in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006513	E5
2692	WHO ICTRP	NCT00011310	Cardiopulmonary Effects of Particulate Exposure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00011310	E5
2693	WHO ICTRP	NCT00012792	Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00012792	A3
2694	WHO ICTRP	NCT00012805	Effectiveness and Cost Impact of a Telecommunications System in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00012805	A3
2695	WHO ICTRP	NCT00013156	Cost-Effectiveness of Lung Volume Reduction Surgery	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00013156	A3
2696	WHO ICTRP	NCT00018408	Genetic Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018408	E5
2697	WHO ICTRP	NCT00018525	Effects of Lung Volume Reduction Surgery in the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018525	E2
2698	WHO ICTRP	NCT00034112	Efficacy of Osteopathic Manipulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00034112	A3
2699	WHO ICTRP	NCT00035828	A Blinded Study Comparing the Safety and Efficacy of a Fully Human Anti-IL8 Monoclonal Antibody (ABX-IL8) to Placebo in Patients With Chronic Bronchitis and COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00035828	A3
2700	WHO ICTRP	NCT00037739	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Gene Localization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037739	E5
2701	WHO ICTRP	NCT00037973	Effects of Ventilation-Feedback Training on Exercise Performance in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037973	A3
2702	WHO ICTRP	NCT00042718	A Study of the Effectiveness and Safety of High Dose, Short-course Levofloxacin in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation (Worsening) of Chronic Bronchitis.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00042718	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2703	WHO ICTRP	NCT00051792	Efficacy of Yoga for Self-Management of Dyspnea in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00051792	A3
2704	WHO ICTRP	NCT00056264	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group, Dose Finding Study Evaluating the Safety and Efficacy of Infliximab Administration in Symptomatic Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00056264	A3
2705	WHO ICTRP	NCT00062582	A 24 Week, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel Group Study Comparing Roflumilast 500 Mcg Daily vs Placebo on Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00062582	A3
2706	WHO ICTRP	NCT00063453	Supplemental Selenium and Vitamin E and Pulmonary Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00063453	A3
2707	WHO ICTRP	NCT00064402	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Placebo- and Active-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00064402	A3
2708	WHO ICTRP	NCT00064415	A Multicenter, Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Parallel Group Chronic Safety Study of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00064415	A3
2709	WHO ICTRP	NCT00069823	The Study of Acid Reflux in Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00069823	E1
2710	WHO ICTRP	NCT00076089	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A 52-week, Multicenter, Double-blind Study With 500 Mcg Roflumilast Once Daily Versus Placebo.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00076089	A3
2711	WHO ICTRP	NCT00085852	Phase 1 Study of the Aeris Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085852	E5
2712	WHO ICTRP	NCT00087906	Disability and Health Outcomes in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087906	E5
2713	WHO ICTRP	NCT00094224	Endothelial Dysfunction, Biomarkers and Lung Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094224	E5
2714	WHO ICTRP	NCT00094562	AAFA™ Fish Oil Nutritional Supplementation to Maintain Body Weight in Patients With Disease-Related Weight Loss	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00094562	A3
2715	WHO ICTRP	NCT00097773	Effectiveness and Safety of Intermittent Antimicrobial Therapy for the Treatment of New Onset Pseudomonas Aeruginosa Airway Infection in Young Patients With Cystic Fibrosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00097773	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2716	WHO ICTRP	NCT00098228	Dose-Ranging Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00098228	A3
2717	WHO ICTRP	NCT00102401	Comparing the Effects of an Internet-Based to an Established Dyspnea Self-Management Program on Dyspnea, Exercise Behavior, and Pulmonary Exacerbations in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00102401	E2
2718	WHO ICTRP	NCT00103922	A Randomized, 24-week, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARIFLO® (15mg BID) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00103922	A3
2719	WHO ICTRP	NCT00104637	A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study of Sildenafil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00104637	A3
2720	WHO ICTRP	NCT00105846	An Evaluation of Home-Based Telemedicine Services	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00105846	A3
2721	WHO ICTRP	NCT00105911	A Cognitive-Behavioral Intervention for Depression and Anxiety in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00105911	E2
2722	WHO ICTRP	NCT00106080	Improving the Quality of End-of-Life Communication for Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106080	E2
2723	WHO ICTRP	NCT00106444	Fine Mapping of COPD Susceptibility Genes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106444	E5
2724	WHO ICTRP	NCT00106470	Genetic Epidemiology of COPD in Costa Rica	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106470	E5
2725	WHO ICTRP	NCT00106821	An 8 Week Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Study to Assess the Efficacy of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients of African Descent With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00106821	A3
2726	WHO ICTRP	NCT00108823	A 24-week, Double Blind, Randomized Study to Investigate the Effect of 500 µg Roflumilast Tablets Once Daily Versus Placebo on Parameters Indicative of Hyperinflation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00108823	A3
2727	WHO ICTRP	NCT00114426	Effects of Nocturnal Noninvasive Mechanical Ventilation on the Health Status of Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00114426	A3
2728	WHO ICTRP	NCT00115492	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00115492	A3
2729	WHO ICTRP	NCT00116311	Effects of Allergen Inhalation on Adenosine Receptor Expression and Mast Cell Activation in Peripheral Blood and Sputum of Asthmatics and Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00116311	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2730	WHO ICTRP	NCT00116402	A Pilot Study of the Mechanism of Synergism Between Fluticasone (FP) and Salmeterol in Preventing Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00116402	E5
2731	WHO ICTRP	NCT00117182	A Phase II Study to Investigate Mannitol Challenge as a Tool to Predict Treatment Response to Inhaled Corticosteroids in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00117182	A3
2732	WHO ICTRP	NCT00120978	Advair - CRP Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00120978	A3
2733	WHO ICTRP	NCT00122135	A Culturally Sensitive Values-Guided Aid for End of Life Decision-Making	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122135	E5
2734	WHO ICTRP	NCT00122434	A Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Placebo- and Active Controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Study to Determine the Optimum Dose of BEA 2180 BR Delivered by the Respimat? Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122434	A3
2735	WHO ICTRP	NCT00122694	Modification of Chronic Inflammation by Inhaled Carbon Monoxide in Patients With Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00122694	A3
2736	WHO ICTRP	NCT00123422	Innovation Methods to Augment Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00123422	E5
2737	WHO ICTRP	NCT00126776	VISN 23 Lung Disease Self Management/Case Management Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00126776	E2
2738	WHO ICTRP	NCT00128440	A Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Crossover Study to Compare the Efficacy and Safety of 200 µg and 400 µg of BEA 2180 BR to Tiotropium 5 µg and Placebo When Each is Delivered by the Respimat? Inhaler in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00128440	A3
2739	WHO ICTRP	NCT00128765	Costs and Effects of Three Modes for Disease Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in General Practice. A Randomized Controlled Trial Comparing Regular Practice Nurse Review, Self-management Education and Usual Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00128765	E2
2740	WHO ICTRP	NCT00129350	An Assessment of Patient Outcomes Following a Rehabilitation Programme for Patients Who Have Received Lung or Heart-Lung Transplant - a Randomised Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129350	E2
2741	WHO ICTRP	NCT00129584	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129584	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2742	WHO ICTRP	NCT00129649	Service Development: Assessing Non-Attendance Rates in Outpatient Clinics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129649	E2
2743	WHO ICTRP	NCT00129662	Comprehension and Evaluation of a Pictorial Action Plan for Those With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129662	E5
2744	WHO ICTRP	NCT00129701	Proposal to Study Whether We Can Reduce Hospital Attendance by Those With Respiratory Conditions Without Compromising Care by the Use of Telephone Consultation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129701	E5
2745	WHO ICTRP	NCT00129779	A Randomised Control Trial Assessing the Effects of an Intermediate Care Package in Preventing Hospitalisation of Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129779	E2
2746	WHO ICTRP	NCT00129831	Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of Incremental Doses of QAB149 in Adults With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129831	A3
2747	WHO ICTRP	NCT00129883	Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals: Promoting Appropriate Use of Antibiotics in Hospital Departments of Internal and Pulmonary Medicine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00129883	E2
2748	WHO ICTRP	NCT00131157	A Randomized-Controlled Evaluation of Spirometry Expert Support in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00131157	E1
2749	WHO ICTRP	NCT00132236	Smoking Cessation of Patients With COPD: A Multi-Center, Randomized, Placebo Controlled Nurse Conducted Smoking Cessation Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132236	A3
2750	WHO ICTRP	NCT00132730	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group, Dose-Ranging Study of MK0873 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132730	A3
2751	WHO ICTRP	NCT00132860	?Antibiotic Treatment of Patients With Chronic Obstructive Lung Disease: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intermittent, Prophylactic Antibiotic Treatment With Azithromycin	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132860	A3
2752	WHO ICTRP	NCT00132938	An Open-label, Randomized, Multicenter, Clinical Study to Compare the Effects of Telithromycin, Azithromycin and Cefuroxime Axetil on the Penicillin or Macrolide Resistance of Streptococcus Pneumoniae in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132938	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2753	WHO ICTRP	NCT00132951	A Randomized, Investigator Blinded, Multi-Center Clinical Study To Compare Patient Outcomes and Clinical Effectiveness of Telithromycin Versus Azithromycin in Outpatients With Lower Respiratory Tract Infections	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132951	A3
2754	WHO ICTRP	NCT00134979	Efficacy and Safety of Formoterol Certihaler, Tiotropium HandiHaler and Tiotropium HandiHaler in Combination With Formoterol Certihaler in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00134979	A3
2755	WHO ICTRP	NCT00135252	Method of Oxygen Delivery (Comparison Nasal Cannula vs Oxygen Hood) and the Effect on Transcutaneous PaCO2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135252	E1
2756	WHO ICTRP	NCT00135538	Does Chronic Ventilatory Support Improve the Outcomes of Rehabilitation in Hypercapnic COPD Patients?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135538	A3
2757	WHO ICTRP	NCT00136006	The Burden of Chronic Obstructive Lung Disease (BOLD) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136006	E5
2758	WHO ICTRP	NCT00137956	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) Cost-effectiveness Sub-Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00137956	A3
2759	WHO ICTRP	NCT00138671	Efficacy and Safety of Inhaled Human Insulin (Exubera) Compared With Subcutaneous Human Insulin in the Therapy of Adult Subjects With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A One-Year, Multicenter, Randomized, Outpatient, Open-Label, Parallel-Group Comparative Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00138671	A3
2760	WHO ICTRP	NCT00139516	Chinese Community Smoking Cessation Project	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139516	E2
2761	WHO ICTRP	NCT00139932	A Double-Blind Randomized, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Tiotropium Bromide Alone vs. the Co-Administration of Tiotropium Bromide and Formoterol Fumarate in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139932	A3
2762	WHO ICTRP	NCT00141440	The Effect of Cycling Off Criteria During Pressure Support Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141440	E5
2763	WHO ICTRP	NCT00144196	A 12-week, Double-blind, Randomised, Parallel-group, Multi-centre Study Evaluating the Efficacy of Tiotropium Versus Placebo in Patients With Mild COPD According to Swedish Guidelines.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144196	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2764	WHO ICTRP	NCT00144326	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 12 Week Trial to Evaluate the Effect, of Tiotropium Inhalation Capsules on the Magnitude of Exercise, Measured Using an Accelerometer, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144326	A3
2765	WHO ICTRP	NCT00144339	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Trial Assessing the Rate of Decline of Lung Function With Tiotropium 18 Mcg Inhalation Capsule Once Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144339	A3
2766	WHO ICTRP	NCT00144859	A 28-day, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Anti-inflammatory Effect and Steady-state Pharmacokinetics of SB-681323 7.5 mg Per Day in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144859	A3
2767	WHO ICTRP	NCT00144911	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00144911	A3
2768	WHO ICTRP	NCT00145548	Pilot Study of the Spiration IBV™ System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00145548	A3
2769	WHO ICTRP	NCT00147017	Regulation of the Release of Inflammatory Mediators From Lung Macrophages.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147017	E5
2770	WHO ICTRP	NCT00147069	Investigation Into Inflammatory Mechanisms in Airway Cells in Smokers and Non-Smokers With Inflammatory Lung Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147069	E5
2771	WHO ICTRP	NCT00147082	Leukocyte Migration and Differentiation in COPD Patients Compared to Healthy Smokers and Healthy Non-Smoking Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147082	E5
2772	WHO ICTRP	NCT00147095	Regulation of Inflammatory Mediators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147095	E5
2773	WHO ICTRP	NCT00147667	Randomised Double Blind Placebo Controlled Trial of Effects of Long Term Low Dose Oral Erythromycin Therapy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147667	A3
2774	WHO ICTRP	NCT00151372	Treatment Effectiveness in Depressed Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151372	E2
2775	WHO ICTRP	NCT00152984	A 12-week Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Tiotropium 18 ?g qd in Patients With COPD and a Pre-existing Diagnosis of Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00152984	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2776	WHO ICTRP	NCT00153075	A Randomised Open Label, Six Way, Cross-over Scintigraphic Evaluation of the Effect of Inspiratory Flow Rate on Lung and Oropharyngeal Deposition With the Respimat Inhaler vs. a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) Using Berodual in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00153075	A3
2777	WHO ICTRP	NCT00153634	Standard vs. Biofilm Susceptibility Testing in CF	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00153634	E5
2778	WHO ICTRP	NCT00156780	A Phase 1, Double Blind, Crossover, Placebo-Controlled, Dual-Injection, Safety and Pharmacokinetic Study of AI-700 in Patients With Diminished DLCO and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or Congestive Heart Failure (CHF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00156780	E5
2779	WHO ICTRP	NCT00157235	A Randomized, Double Blind , Placebo Controlled Trial to Compare the Effect of Tiotropium Inhalation Capsules on Exercise Tolerance in Patients With COPD Participating in 8 Weeks of Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00157235	A3
2780	WHO ICTRP	NCT00157339	A Pivotal, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Human Insulin Inhalation Powder (HIIP) Compared to Injectable Insulin in Patients With Diabetes and COPD or Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00157339	A3
2781	WHO ICTRP	NCT00158847	Modification of Disease Outcome in COPD. Shortterm Versus Longterm Treatment With Inhaled Corticosteroids, Either or Not Combined With a Long-Acting Beta2-Agonist.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00158847	A3
2782	WHO ICTRP	NCT00159237	GR Defect in Peripheral Blood Mononuclear Cells in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159237	E5
2783	WHO ICTRP	NCT00159276	GR Defect in Sputum Cells in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159276	E5
2784	WHO ICTRP	NCT00159289	Effect of Endotoxin on Inflammatory Markers in Exhaled Breath, Sputum, Saliva and Nasal Lavage in Healthy Non-Smokers and Current Smokers Including Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159289	E5
2785	WHO ICTRP	NCT00159302	A Pilot Study to Evaluate and Develop Biomarkers of iNOS Activity in Patients With COPD or Asthma and Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159302	E5
2786	WHO ICTRP	NCT00159315	Adenosine 5'-Triphosphate (ATP) Challenge in Healthy Non-Smokers, Current Smokers and Patients With Mild Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159315	E5
2787	WHO ICTRP	NCT00159341	Cigarette Smoke Nasal and Whole Blood Challenge in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159341	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2788	WHO ICTRP	NCT00159354	Evaluation of Smoking-Induced Neutrophil Activation as a Potential Biomarker of Response to Therapeutic Interventions in COPD: Proof of Concept Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159354	E2
2789	WHO ICTRP	NCT00159367	The Use of Repetitive Magnetic Stimulation for Strength Training of the Quadriceps Muscle in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159367	E5
2790	WHO ICTRP	NCT00159549	Long Term Effect of an Education and Training Program for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00159549	A3
2791	WHO ICTRP	NCT00162864	A Pilot Study of Montelukast Sodium (Singulair) in Older Adults With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00162864	A3
2792	WHO ICTRP	NCT00163098	A Multi-Centre, Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Proof Of Concept Trial To Assess The Effects Of A Subject-Optimized Dose Of UK-369,003 On Exercise Capacity In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00163098	A3
2793	WHO ICTRP	NCT00164138	Development of an Intervention and and Education Program for Adult Women With Urinary Incontinence and Chronic Lung Disease Including Cystic Fibrosis (CF) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00164138	E5
2794	WHO ICTRP	NCT00168831	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Comparison of One-Year Treatment of Two Doses (5mg and 10mg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168831	A3
2795	WHO ICTRP	NCT00168844	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Comparison of One-Year Treatment of Two Doses (5mg and 10mg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Device in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168844	A3
2796	WHO ICTRP	NCT00169897	Effects of a Home-based Versus a Hospital-based Outpatient Pulmonary Rehabilitation Program in Patients With COPD: a Multicenter, Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00169897	E2
2797	WHO ICTRP	NCT00170222	The Value of Antibiotic Treatment of Exacerbations of Hospitalised COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00170222	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2798	WHO ICTRP	NCT00173225	Association Between Sputum and Plasma Levels of Nociceptin and Substance P With Cough Severity and Airway Hyperreactivity in Patients With Asthma, COPD and Chronic Cough	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00173225	E5
2799	WHO ICTRP	NCT00175565	Effects of Fluticasone On Systemic Markers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00175565	A3
2800	WHO ICTRP	NCT00180622	Non-Invasive Markers for COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180622	E5
2801	WHO ICTRP	NCT00180635	A Double Blind, Crossover Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of L-Arginine and Aminoguanidine on Bronchial and Alveolar Nitric Oxide and Nitric Oxide Metabolites in Exhaled Air, Breath Condensate, Nasal Lavage, Mouth Wash Fluid, and Induced Sputum in 7 Healthy Non-Smokers, 10 Smokers and 12 COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180635	E5
2802	WHO ICTRP	NCT00180752	The Investigation of HDAC and NF Kappa B Activity in Peripheral Skeletal Muscle in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180752	E5
2803	WHO ICTRP	NCT00180765	Regulation of the Release of Inflammatory Mediators From Blood Leukocytes: A Comparison of Healthy Subjects, Healthy Smokers and Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180765	E5
2804	WHO ICTRP	NCT00180843	Assessment of Ventilation-Perfusion Abnormalities in Patients With Smoking-Related Airways Disease in Stable Condition and the Effect of Bronchodilator Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180843	E5
2805	WHO ICTRP	NCT00181207	A Randomized, Sham-controlled, Double-blinded Pilot Study to Assess the Effects of High Frequency Chest Wall Oscillation (HFCWO) Therapy in Patients With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00181207	A3
2806	WHO ICTRP	NCT00181272	Macrolides to Prevent Exacerbations of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00181272	A3
2807	WHO ICTRP	NCT00181285	Chest Wall Oscillation for Asthma and COPD Exacerbations Trial (COAT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00181285	A3
2808	WHO ICTRP	NCT00184977	A Double-blind Placebo-controlled Trial Comparing the Efficacy and Cost-effectiveness of Inhaled Fluticasone Propionate Versus Oral N-acetylcysteine in the Treatment of Patients With COPD in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00184977	A3
2809	WHO ICTRP	NCT00186706	The Effect of Selenium Supplementation on Anti-Oxidant Levels in COPD Patients: A 12-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00186706	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2810	WHO ICTRP	NCT00186719	How Smoking Causes COPD: Examination of Immune System Changes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00186719	E5
2811	WHO ICTRP	NCT00190346	Randomized RCT Comparing HH and HME During NIV in Acute Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00190346	E2
2812	WHO ICTRP	NCT00190437	ANTEAB: a Study of Early Antibiotherapy in the ICU Management of Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00190437	A3
2813	WHO ICTRP	NCT00202150	Primary Care Management/Action Plans for Advanced Chronic Diseases (The RoadMAP Project)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202150	A3
2814	WHO ICTRP	NCT00202176	The Effects of Bronchodilators on Exertional Dyspnea and Exercise Performance in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients and Healthy Elderly Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202176	A3
2815	WHO ICTRP	NCT00202189	Acute Effects of Inhaled Corticosteroids on Dynamic Airway Function During Rest and Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202189	A3
2816	WHO ICTRP	NCT00205647	A Phase II Multicenter Efficacy, Safety and Dose-Effect Study of the Expectorant Activity of Oral N-Acetylcystein (NAC) in Patients With Stable, Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205647	A3
2817	WHO ICTRP	NCT00205907	Phase 1/Phase 2 Study of the Aeris Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205907	A3
2818	WHO ICTRP	NCT00205920	Dose Escalation Study of the Aeris Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00205920	A3
2819	WHO ICTRP	NCT00206167	A 12-Month Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Parallel Group, Multicenter Efficacy and Safety Study of Symbicort® pMDI 2 x 160/4.5 µg Bid and 2 x 80/4.5 µg Bid Compared to Formoterol Turbuhaler® 2 x 4.5 µg Bid and Placebo in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00206167	A3
2820	WHO ICTRP	NCT00207337	A Prospective Feasibility Study to Evaluate the Safety and Performance of the Exhale(R) Drug-Eluting Stent System in Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00207337	A3
2821	WHO ICTRP	NCT00215384	Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215384	A3
2822	WHO ICTRP	NCT00215423	Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215423	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2823	WHO ICTRP	NCT00215436	A 12-week Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215436	A3
2824	WHO ICTRP	NCT00215449	Study in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215449	A3
2825	WHO ICTRP	NCT00219622	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Six Week Study Of The Efficacy And Safety Of Tofamilast Dry Powder For Inhalation In Adults Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00219622	A3
2826	WHO ICTRP	NCT00219648	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose- Finding, Two-Stage Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Treatment With PEP03 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00219648	A3
2827	WHO ICTRP	NCT00221819	Prospective Study of the Influence of the Humidification Mode on Ventilation Parameters and Arterial Blood Gases in Non Invasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00221819	E5
2828	WHO ICTRP	NCT00224198	Evaluation of the Lungs of Individuals With Lung Disease With Segmental Bronchopulmonary Lung Lavage, Bronchial Brushing and Bronchial Wall Biopsy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00224198	E5
2829	WHO ICTRP	NCT00224432	Double-Blind, Parallel, Randomised Study to Investigate the Clinical and Immunological Effects of Oral Administration of Probiotic Bacteria in Infants With Atopic Dermatitis With and Without Cow's Milk Allergy.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00224432	E1
2830	WHO ICTRP	NCT00231127	Osteoporosis and COPD (Making of a Database)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00231127	E5
2831	WHO ICTRP	NCT00232674	The Effect of Inhaled Corticosteroids on the Development of Emphysema in Smokers Assessed by Computed Tomography (CT).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00232674	A3
2832	WHO ICTRP	NCT00233051	Expression of Inflammatory Mediators in Induced Sputum: A Potential Biomarker of Drug Response in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00233051	E5
2833	WHO ICTRP	NCT00238082	The Effect of HFA-Beclomethasone Dipropionate on Static Lung Volumes in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238082	E5
2834	WHO ICTRP	NCT00238836	Anticipatory & Preventive Team Care (APTCare): At Risk Patients of Family Health Networks	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238836	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2835	WHO ICTRP	NCT00239278	Effects of High Dose Inhaled Budesonide+ Formoterol Versus Placebo and Oral Prednisolone on Biomarkers of Airway Inflammation in the Treatment of Exacerbations in Non-hospitalised Patients With Mild to Moderate COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239278	A3
2836	WHO ICTRP	NCT00239408	Spiriva Assessment of FEV1 - (SAFE-Portugal). The Effect of Inhaled Tiotropium Bromide (18 Mcg Once Daily) on the Change in FEV1 During Treatment in Patients With COPD. A Three-month Parallel Group, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239408	A3
2837	WHO ICTRP	NCT00239421	A Six-Week, Randomized, Double-Blind, Quadruple-Dummy Parallel Group Multiple Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium Inhalation Capsules Plus Formoterol Inhalation Capsules to Salmeterol Inhalation Aerosol Plus Fluticasone Inhalation Aerosol in Patients With Chronic Obstructive P	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239421	A3
2838	WHO ICTRP	NCT00239434	Comparison of 18 mg of Tiotropium Inhalation Capsules Once Daily and Atrovent Metered Dose Inhaler (2 Puffs of 20 mg, Four Times Daily) in a Double-Blind, Double-dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239434	A3
2839	WHO ICTRP	NCT00239447	Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of 5 ug and 10 ug Tiotropium Solution Delivered by Respimat, 18 ug Tiotropium Powder Capsule Delivered by HandiHaler in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239447	A3
2840	WHO ICTRP	NCT00239460	Efficacy and Safety (Including 24-hour Holter Monitoring) of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (a 12-week, Parallel Group, Randomized, Placebo-cotrolled, Double-blind Study).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239460	A3
2841	WHO ICTRP	NCT00239473	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Comparison of 12-week Treatment of Two Doses (5 Mcg and 10 Mcg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Inhaler, Placebo and Ipratropium Bromide Inhalation Aerosol (MDI) i	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239473	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2842	WHO ICTRP	NCT00239499	A Multiple Dose Pilot Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol Combined With Fluticasone Inhalation Aerosol in a Six-Week, Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Parallel Group Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00239499	A3
2843	WHO ICTRP	NCT00240435	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Comparison of 12-week Treatment of Two Doses (5 Mcg and 10 Mcg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Inhaler, Placebo and Ipratropium Bromide Inhalation Aerosol (MDI) i	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00240435	A3
2844	WHO ICTRP	NCT00241631	Enhancement of in-Vitro GC Function in Patients With COPD. A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Effect of Theophylline and Fluticasone on Induced Sputum Cells Obtained Form COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00241631	A3
2845	WHO ICTRP	NCT00241865	Respiratory Ancillary Study (RAS) to SELECT	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00241865	A3
2846	WHO ICTRP	NCT00242294	A Confirmatory Study of APTA-2217 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (A Placebo-controlled Double-blind Comparative Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242294	A3
2847	WHO ICTRP	NCT00242320	The JADE Study: A 12-week, Double-blind, Randomized Study to Investigate the Effect of 500 Mcg Roflumilast Tablets Once Daily Versus Placebo on Pulmonary Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242320	A3
2848	WHO ICTRP	NCT00242333	A Multi-Center Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study, Including an Additional Open Label Tiotropium Group, to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of 4 Doses of AD 237 Inhaled Once Daily for 28 Days in Subjects With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00242333	A3
2849	WHO ICTRP	NCT00243282	Randomized Controlled Trial of Mind-Body Breathing Therapy (in Chronic Obstructive Pulmonary Disease) To Improve Palliation of Dyspnea and Health-Related Quality of Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00243282	E5
2850	WHO ICTRP	NCT00244192	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effects of Infliximab (Remicade) on Fat Free Mass in Patients With Moderate to Severe COPD Suffering From Cachexia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00244192	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2851	WHO ICTRP	NCT00245427	Outcomes of Patients Not Responding to Outpatient Macrolide or β -Lactam Therapy for the Treatment of Community Acquired Pneumonia: Expansion to Include Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Acute Sinusitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245427	E5
2852	WHO ICTRP	NCT00245453	Randomized Aseptic Pharmacokinetic Pharmacodynamic Outpatient Registry Trial of Respiratory Tract Infections in Adults (RAPPORT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245453	A3
2853	WHO ICTRP	NCT00245661	Effects of Temazepam on Dyspnea, Gas Exchange and Sleep Quality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245661	A3
2854	WHO ICTRP	NCT00246935	A Long-term Study of APTA-2217 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00246935	A3
2855	WHO ICTRP	NCT00249093	Effects of Supplementary Oxygen on Dyspnoea and Exercise Tolerance in COPD Patients Given LTOT	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00249093	E5
2856	WHO ICTRP	NCT00250679	Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Active-Controlled, Parallel Group Long-Term Safety Study of 15 μ g and 25 μ g Arformoterol Tartrate Inhalation Solution BID in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00250679	A3
2857	WHO ICTRP	NCT00251420	Writing About Disease: Effect on Rehabilitation?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00251420	E2
2858	WHO ICTRP	NCT00254566	A Phase 3B Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Comparative Trial To Evaluate The Efficacy and Safety Of Azithromycin SR (Microspheres Formulation) Versus Moxifloxacin For The Treatment Of Acute Exacerbation Of Chronic Bronchitis (AECB).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00254566	A3
2859	WHO ICTRP	NCT00255983	Prospective, Randomized, Double-Blind Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Faropenem Medoxomil 600 mg PO, BID for 5 Days Versus Placebo In the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00255983	A3
2860	WHO ICTRP	NCT00257140	A Multicenter, Active-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Levofloxacin Versus Cefaclor in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00257140	A3
2861	WHO ICTRP	NCT00259909	A Prospective Observational Study for the Psychometric Validation of a Patient-Reported Questionnaire in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00259909	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2862	WHO ICTRP	NCT00260598	LIFE-Lung Fluorescence Endoscopic Surveillance in Patients at High Risk For Developing Lung Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00260598	A3
2863	WHO ICTRP	NCT00262613	Long-Term Use of Inhaled Sodium Pyruvate for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00262613	A3
2864	WHO ICTRP	NCT00263380	Experimental Study on the Role of Corticosteroids and Beta-Agonists on Cytokine Production in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263380	E5
2865	WHO ICTRP	NCT00263874	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of UK-500,001 Dry Powder For Inhalation (DPI) In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263874	A3
2866	WHO ICTRP	NCT00263887	Multi-center, Randomized Trial With I.V. ProLactin® to Evaluate Frequency of Exacerbations and Progression of Emphysema by Means of Multi-slice CT Scans in Patients With Congenital Alpha-1-antitrypsin Deficiency.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263887	A3
2867	WHO ICTRP	NCT00263939	A Randomized Trial of Home Self-Efficacy Enhancement	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263939	E2
2868	WHO ICTRP	NCT00267917	A Randomised Open Label, Four Way, Cross-over Scintigraphic Evaluation of the Respimat Inhaler vs. a Metered Dose Inhaler (HFA-MDI) Using Berodual in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Poor MDI Technique.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267917	A3
2869	WHO ICTRP	NCT00268177	A 13-Week, Double-Blind, Parallel Group, Multi-Centre Study to Compare the Bronchial Anti-Inflammatory Activity of the Combination of Salmeterol/Fluticasone Propionate 50/500mcg Twice Daily Compared With Placebo Twice Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268177	A3
2870	WHO ICTRP	NCT00268216	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268216	A3
2871	WHO ICTRP	NCT00268866	Danish Quality Assurance Project on Diagnosis and Treatment of COPD in Outpatient Lung Clinics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268866	A3
2872	WHO ICTRP	NCT00269087	Clinical Evaluation of GW815SF for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronic Bronchitis, Emphysema) " A Long-Term Treatment Study of GW815SF50/500µg in Chronic Obstructive Pulmonary Disease -	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00269087	A3
2873	WHO ICTRP	NCT00269126	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00269126	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2874	WHO ICTRP	NCT00269932	A Multicenter, Randomized Study to Compare the Safety and Efficacy of Oral Levofloxacin With That of Cefuroxime Axetil in the Treatment of Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00269932	A3
2875	WHO ICTRP	NCT00274014	Effects of Inhaled Tiotropium Bromide on Severity of Airflow Obstruction During Long-term Treatment in Patients With Moderately Severe Copd. Impact on Severity and Incidence of Exacerbations.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274014	A3
2876	WHO ICTRP	NCT00274027	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Examine the Effects of Tiotropium on Lung Hyperinflation, Respiratory Mechanics and Dyspnea During Exercise in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274027	A3
2877	WHO ICTRP	NCT00274040	Comparison of Tiotropium and Ipratropium in a Double-Blind, Double-dummy, Efficacy and Safety Study in Adults With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274040	A3
2878	WHO ICTRP	NCT00274053	Effects of a 9-months Treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274053	A3
2879	WHO ICTRP	NCT00274066	The Acute Bronchodilator Effects of a Single Dose (2 Puffs) of the Short-acting Anticholinergic Ipratropium Bromide (40 Mcg) and the Short-acting Beta-adrenergic Fenoterol (200 Mcg) in Comparison to Placebo on Top of Pharmacodynamic Steady State of Once-daily Tiotropium (18 Mcg) Inhalation Capsule in	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274066	A3
2880	WHO ICTRP	NCT00274079	A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Parallel Group, 12 Week Study With COPD Patients Naive of Anticholinergic Agents Comparing the Effect Once Daily Tiotropium Lactose Capsule With the Patients Usual Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274079	A3
2881	WHO ICTRP	NCT00274092	Tiotropium Inhalation Capsules and Atrovent MDI Comparison Trial in Taiwan	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274092	A3
2882	WHO ICTRP	NCT00274222	The Role of Nebulized Budesonide in the Treatment of Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274222	E5
2883	WHO ICTRP	NCT00274508	Effect of Tiotropium on Exercise Tolerance and Static and Dynamic Lung Volumes in COPD Patients (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274508	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2884	WHO ICTRP	NCT00274521	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled 25-week Trial to Compare the Effect of Tiotropium Inhalation Capsuled (18 Mcg) Once Daily on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Participating in 8 Weeks of Pulmonary Rehabilitation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274521	A3
2885	WHO ICTRP	NCT00274534	A Multiple Dose Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol in a 12 Week, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Parallel Group Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274534	A3
2886	WHO ICTRP	NCT00274547	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel, Group Trial Assessing the Proportion of Patients Experiencing Exacerbation and Proportion of Patients Hospitalized for an Exacerbation Over 6 Months During Treatment With Tiotropium 18 Mcg Capsule Once Daily in Patients With COPD in a VA Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274547	A3
2887	WHO ICTRP	NCT00274560	A Multiple Dose Comparison of Tiotropium Inhalation Capsules and Salmeterol Inhalation Aerosol in a 12 Week, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Parallel Group Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274560	A3
2888	WHO ICTRP	NCT00274573	Acute and Long-term Effects of Once Daily Oral Inhalation of Tiotropium 18 Mcg Dry Powder Inhalation Capsules in a Placebo Controlled Parallel Group Design Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Different Severity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274573	A3
2889	WHO ICTRP	NCT00276367	The Impact of Post Discharge One-Time Home Visit: Bridging the Gap Between Hospital and Home.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00276367	E5
2890	WHO ICTRP	NCT00277264	Spiriva® Assessment of FEV1 (SAFE). The Effect of Inhaled Tiotropium Bromide (18 Mcg Once Daily) on the Change in FEV1 During Long-term Treatment in Patients With COPD. A One-year Parallel Group, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00277264	A3
2891	WHO ICTRP	NCT00279019	A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Double Dummy, 4-Way Cross-Over, Dose Ascending Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Inhaled Doses of GSK233705 and Tiotropium Bromide (18µg) Via DPI in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00279019	E5
2892	WHO ICTRP	NCT00279136	Towards Restoring the Physiological Inhibition of Airway Narrowing in Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00279136	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2893	WHO ICTRP	NCT00280371	A 12-week Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg/0.5 mL Delivered by OMRON MicroAir NE-U22V Nebulizer in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00280371	A3
2894	WHO ICTRP	NCT00281190	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Clinically-Indicated Bronchoscopies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281190	E5
2895	WHO ICTRP	NCT00281203	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Bronchoscopies on Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281203	E5
2896	WHO ICTRP	NCT00281216	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Prospective Cohort Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281216	E5
2897	WHO ICTRP	NCT00281229	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Surgical Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281229	E5
2898	WHO ICTRP	NCT00281242	Innate and Adaptive Immunity in COPD Exacerbations: Severe AE-COPD Clinical Course Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281242	E5
2899	WHO ICTRP	NCT00281567	A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Active- and Placebo-controlled, Crossover Efficacy and Safety Comparison of 6-week Treatment Periods of Two Doses (5 Mcg and 10 Mcg) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat Inhaler, Tiotropium Inhalation Powder Capsule (18 Mcg) Delivered	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281567	A3
2900	WHO ICTRP	NCT00285012	A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial With 40-Week Follow-Up Evaluating The Safety And Efficacy Of Varenicline Tartrate For Smoking Cessation In Patients With Mild-To-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00285012	A3
2901	WHO ICTRP	NCT00287625	To Study the Effect of Early Pulmonary Rehabilitation on Exacerbations, Hospitalization Rates and Quality of Life in Patients Admitted to Hospital With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00287625	E2
2902	WHO ICTRP	NCT00288223	Multicenter Non Comparative Phase IV Study on the Safety and Efficacy of Telithromycin 800 mg Per Day for 5 Days in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288223	A3
2903	WHO ICTRP	NCT00288548	Pulmonary Effects of the Combination of Metoprolol and Formoterol in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288548	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2904	WHO ICTRP	NCT00288964	Compassionate Use of the Hattler Respiratory Assist Catheter in Severe Respiratory Failure - A Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288964	A3
2905	WHO ICTRP	NCT00291460	Randomized Controlled Trial of Inspiratory Muscle Training in Patients With Stable Hypercapnic Respiratory Failure Due to COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00291460	A3
2906	WHO ICTRP	NCT00292448	Tiotropium Respimat Ph2 Crossover Study in COPD (Japan)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292448	A3
2907	WHO ICTRP	NCT00292552	A Multicentre 3 Year Longitudinal Prospective Study to Identify Novel Endpoints and Compare These With Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) for Their Ability to Measure and Predict COPD Severity and Its Progression Over Time	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292552	E5
2908	WHO ICTRP	NCT00292838	Relative Potency of Inhaled Corticosteroids: Validation of a Clinical Model	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292838	A3
2909	WHO ICTRP	NCT00295113	Interest of a 30 Minutes' Intermittent Work Exercise Test in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiac and Pulmonary Functions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00295113	E5
2910	WHO ICTRP	NCT00297102	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With COPD. The AURA Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297102	A3
2911	WHO ICTRP	NCT00297115	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With COPD. The HERMES Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00297115	A3
2912	WHO ICTRP	NCT00298389	Macrophage Phagocytosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00298389	E5
2913	WHO ICTRP	NCT00298402	The Role of Macrophages in the Pathophysiology of Smokers' Lung	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00298402	E5
2914	WHO ICTRP	NCT00299858	Effect of Theophylline on Exercise Capacity and Lung Function in COPD Patients Receiving Long-acting Inhaled Bronchodilator Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00299858	A3
2915	WHO ICTRP	NCT00307281	Emphysema Research Registry; Screening Study and Genetic Testing	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00307281	E5
2916	WHO ICTRP	NCT00308191	A 6-Week Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled Trial to Compare the Efficacy and Safety of Concomitant Treatment of Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg Twice Daily and Tiotropium 18 Mcg Once Daily to Tiotropium 18 Mcg Once Daily Alone in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308191	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2917	WHO ICTRP	NCT00311961	A Comparison of Intravenous Versus Oral Administration of Prednisolone in the Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00311961	A3
2918	WHO ICTRP	NCT00316992	A Study of the Safety of Rameleteon in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00316992	A3
2919	WHO ICTRP	NCT00317057	Outpatient Management of Patients With Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00317057	E5
2920	WHO ICTRP	NCT00319813	General Practice Quality Assurance Project. COPD Diagnosis and Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00319813	A3
2921	WHO ICTRP	NCT00320333	Comparison of Pulmonary Rehabilitation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary and Secondary Health Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00320333	E5
2922	WHO ICTRP	NCT00323986	Azithromycin Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Tracheostomy. Effects on Recurrent Respiratory Infections, Inflammatory Parameters and Bacterial Persistence	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00323986	A3
2923	WHO ICTRP	NCT00325169	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325169	A3
2924	WHO ICTRP	NCT00325611	A Multi-Site Replication of an Inpatient Palliative Care Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325611	E2
2925	WHO ICTRP	NCT00325754	Benefits of Ambulatory Oxygen in Hypoxemic COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325754	E2
2926	WHO ICTRP	NCT00325897	Effect of Chronic Macrolide Administration on the Frequency and Severity of COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00325897	E2
2927	WHO ICTRP	NCT00328484	Exercise and Disability in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00328484	A3
2928	WHO ICTRP	NCT00328848	After Discharge Management of Low Income Frail Elderly (AD-LIFE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00328848	E2
2929	WHO ICTRP	NCT00331656	Non-Invasive Positive Pressure Mask Ventilation vs Extrathoracic Biphase Cuirass Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00331656	A3
2930	WHO ICTRP	NCT00335621	Replacement of Nebulised Ipratropium With Inhaled Tiotropium in Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00335621	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2931	WHO ICTRP	NCT00338507	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Placebo-Controlled Dose_Ranging Study of Erdosteine for the Treatment of Stable Chronic Bronchitis Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00338507	A3
2932	WHO ICTRP	NCT00342030	Dietary and Genetic Factors in Asthma & Chronic Bronchitis in a Cohort of Chinese Singaporeans	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00342030	E5
2933	WHO ICTRP	NCT00345774	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Short-Term Efficacy and Safety of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00345774	A3
2934	WHO ICTRP	NCT00346554	To Study the Prevalence of Insomnia in Geriatric COPD Patients Who Are Enrolled in a Pulmonary Rehabilitation Program.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346554	E5
2935	WHO ICTRP	NCT00346749	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 12-Week Study to Evaluate the Anti-Inflammatory Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS 250/50mcg BID Compared With Salmeterol DISKUS 50mcg BID in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346749	A3
2936	WHO ICTRP	NCT00347139	Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Four-way Incomplete Block Crossover Study, to Examine Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single and Repeat Administration of Three Inhaled Doses (25, 100 and 400 Mcg Once Daily) of GW642444	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00347139	A3
2937	WHO ICTRP	NCT00347659	Phase 1 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00347659	E5
2938	WHO ICTRP	NCT00350987	Procalcitonin Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients With Lower Respiratory Tract Infections: The "ProHOSP" Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00350987	E2
2939	WHO ICTRP	NCT00351676	Capturing Outcomes of Clinical Activities Performed by a Rounding Pharmacist Practising in a Team Environment (COLLABORATE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00351676	A3
2940	WHO ICTRP	NCT00354354	Bronchodilator Effect on O2 Deficit and V'O2 Kinetics During Moderate Intensity Exercise in Normoxemic COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354354	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2941	WHO ICTRP	NCT00355342	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Clinical Trial Evaluating the Effect of the Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg BID Via DISKUS Versus Salmeterol 50mcg BID Via DISKUS on Bone Mineral Density in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355342	A3
2942	WHO ICTRP	NCT00355732	Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Weaning From Mechanical Ventilation in Difficult to Wean Patients; Randomized Prospective Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355732	A3
2943	WHO ICTRP	NCT00358358	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358358	A3
2944	WHO ICTRP	NCT00358436	Efficacy and Safety of LAS 34273 in Patients With Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358436	A3
2945	WHO ICTRP	NCT00358488	A Multi-enter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Four-way Incomplete Block Crossover Study to Examine Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single and Repeat Administration of Three Inhaled Doses (10, 15, and 20 Mcg) of GSK159797	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358488	A3
2946	WHO ICTRP	NCT00359788	A Randomized, Double-blind, Parallel Group Trial Comparing 12 Weeks Treatment With Tiotropium 18 Mcg Daily to Combivent MDI 2 Actuations Qid in COPD Patients Previously Prescribed Combivent MDI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00359788	A3
2947	WHO ICTRP	NCT00360464	A Multicenter, Non-Randomized, Open Label Trial Of Azithromycin SR For The Treatment Of Acute Bronchitis And Secondary Infection Of Chronic Respiratory Diseases In Japan Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00360464	A3
2948	WHO ICTRP	NCT00361426	EarlySense Monitoring Device Evaluation on Patients in Med / Surg	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00361426	E5
2949	WHO ICTRP	NCT00361959	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double Dummy, Parallel Group, 104 Week Study to Compare the Effect of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (SERETIDE) 50/500mcg With Tiotropium Bromide 18 Mcg on the Rate of Exacerbations in Subjects With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00361959	A3
2950	WHO ICTRP	NCT00362739	Collection of Blood for Gene Expression/Genomic Studies in Individuals With Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00362739	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2951	WHO ICTRP	NCT00363428	A Randomized Trial of Pulmonary Rehabilitation in Patients With Moderate to Severe COPD Who Require Lung Resection for Lung Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363428	E2
2952	WHO ICTRP	NCT00363805	Chemoprevention of Lung Carcinogenesis Using Green Tea: Phase IIb Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled Trial of Green Tea and Polyphenon E in Former Smokers With Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363805	A3
2953	WHO ICTRP	NCT00363896	Clinical Trial Assessing Efficacy and Safety of LAS34273 in Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363896	A3
2954	WHO ICTRP	NCT00364273	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Dry Powder Doses of GSK159802 in Healthy Male Subjects and Asthmatics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00364273	E1
2955	WHO ICTRP	NCT00369083	Home Hospitalization for Elderly Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Controlled Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00369083	E2
2956	WHO ICTRP	NCT00371527	Effect of Ipratropium on Acute Bronchitis in Subjects Without Underlying Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00371527	E5
2957	WHO ICTRP	NCT00372112	A 2-wk Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of GW642444H (100 Administered Once Daily in the Morning Via DISKUS™ Dry-powder Inhaler) Compared With SEREVENT (Salmeterol) (50mcg Administered Twice Daily Via DISKUS Dry-powder Inhaler) and Placebo in Subject w/COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00372112	A3
2958	WHO ICTRP	NCT00373932	Real-Time Support for Exercise Persistence in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00373932	A3
2959	WHO ICTRP	NCT00375154	Noninvasive Positive-pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure in Out-of-hospital Patients: a Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375154	E2
2960	WHO ICTRP	NCT00376714	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ascending, 3 Period Crossover Study To Examine The Safety, Tolerability, Pharmacodynamics And Pharmacokinetics Of Repeat Inhaled Doses Of GSK233705B In COPD Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00376714	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2961	WHO ICTRP	NCT00379028	A Randomized, Double-blind, Two-way Cross-over Study Evaluating Systemic Bioavailability and Airway Clearance of SymbicortTurbuhaler 320/9mcg vs SeretideDiskus 50/500mcg After Single Inhalations in Patients With COPD and Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00379028	A3
2962	WHO ICTRP	NCT00379730	A Randomized, Double-blind Study of Treatment With a Known Anti-inflammatory (Prednisolone) to Evaluate Novel Endpoints in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00379730	E5
2963	WHO ICTRP	NCT00380133	A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Five-way Crossover Study to Assess the Effects of Single Oral Doses of SB-681323 (7.5 mg and 25 mg) and Prednisolone (10 mg and 30 mg) on Biomarkers in Induced Sputum and Blood in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00380133	E5
2964	WHO ICTRP	NCT00380796	A Multicenter, Observational Study of the Long-term Safety of Infliximab (REMICADE) in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). RESULTS COPD: REMICADE Safety Under Long Term Study in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00380796	A3
2965	WHO ICTRP	NCT00381667	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ascending, Five-way Crossover Study, to Examine Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of a Single Administration of Three Inhaled Doses (25, 100 and 400 µg) of GW642444M	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00381667	A3
2966	WHO ICTRP	NCT00382447	Breath Actuated Nebulizer Study Protocol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00382447	E2
2967	WHO ICTRP	NCT00383435	A Randomized, 26-Week, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study With a 26-Week Long-Term Safety Extension, of High- and Medium-Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Fixed-Dose Combination Formulation Compared With Formoterol and High-Dose Inhaled Mometasone Furoate Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00383435	A3
2968	WHO ICTRP	NCT00383721	A Randomized, 26-Week, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study With a 26-Week Long-Term Safety Extension, of High- and Medium-Dose Inhaled Mometasone Furoate/Formoterol Fixed-Dose Combination Formulation Compared With Formoterol and High-Dose Inhaled Mometasone Furoate Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00383721	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2969	WHO ICTRP	NCT00384306	Investigation of the Side Effects of Orally Administered Glucocorticoids. An Open Label Study to Investigate the Effects of Orally Administered Prednisolone on Bone Metabolism in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00384306	E5
2970	WHO ICTRP	NCT00384566	The CAMERA Study: CARvedilol METoprolol Respiratory Assessment Investigator Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00384566	A3
2971	WHO ICTRP	NCT00387036	A Multicenter, Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study to Investigate the Effects of an Inhaled Corticosteroid on Cardiopulmonary Exercise Parameters in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00387036	A3
2972	WHO ICTRP	NCT00388232	Inonu University, The Department of Pulmonary Medicine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00388232	E5
2973	WHO ICTRP	NCT00391612	A Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the Exhale® Drug-Eluting Stent in Homogeneous Emphysema Subjects With Severe Hyperinflation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00391612	A3
2974	WHO ICTRP	NCT00392587	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Steady State Pharmacokinetics of Repeated Doses of GW856553 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00392587	A3
2975	WHO ICTRP	NCT00393458	A 52-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol (300 and 600 µg Once Daily) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12 µg Twice Daily) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00393458	A3
2976	WHO ICTRP	NCT00394225	The Effects of Helium-Hyperoxia on 6-Minute Walking Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Randomized, Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394225	E5
2977	WHO ICTRP	NCT00394485	A Randomized Crossover Trial Comparing the Efficacy and Safety of Tiotropium + Procaterol vs. Tiotropium + Placebo in Moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394485	A3
2978	WHO ICTRP	NCT00394940	Serum Inflammatory Biomarkers as Predictors of COPD Morbidity and Mortality	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00394940	E5
2979	WHO ICTRP	NCT00395083	CSP #560 - Bronchitis and Emphysema Advice and Training to Reduce Hospitalization (BREATH)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00395083	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2980	WHO ICTRP	NCT00396604	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active (Formoterol 12 µg b.i.d) and Placebo Controlled, Multi-center, 5 Period Crossover Study to Assess the Bronchodilatory Efficacy and Safety of Single Doses of Indacaterol 150 µg, 300 µg and 600 µg Delivered Via Single Dose Dry Powder Inhaler vs. Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00396604	A3
2981	WHO ICTRP	NCT00400153	Safety and Efficacy of Combivent Respimat in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00400153	A3
2982	WHO ICTRP	NCT00401206	Use of Dexmedetomidine for Sedation During Flexible Bronchoscopy in Patients With COPD: A Descriptive Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00401206	E5
2983	WHO ICTRP	NCT00403286	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fluticasone Propionate Combined With Formoterol Fumarate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00403286	A3
2984	WHO ICTRP	NCT00403845	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 4-period 4-treatment Crossover, Multicenter, Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Indacaterol (150, 300, and 600 µg) Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00403845	A3
2985	WHO ICTRP	NCT00404261	An Open Label, Multicentre Study to Evaluate Patient Satisfaction With Fluticasone/Salmeterol HFA MDI With Counter in Adult Subjects (18 Years of Age and Older) With Asthma or COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00404261	A3
2986	WHO ICTRP	NCT00404430	Predictive Factors of Endothelial Function in Chronic Obstructive Disease Patients at the End of a Acute Exacerbation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00404430	E5
2987	WHO ICTRP	NCT00405236	A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Changes in Inflammatory Markers in Induced Sputum Following Treatment With Tiotropium Inhalation Capsules 18mcg Once Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00405236	A3
2988	WHO ICTRP	NCT00406705	A Randomized Controlled Trial to Study the Effect of Exercise Training Breathing Helium-Hyperoxia on The Exercise Tolerance and Quality of Life of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00406705	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
2989	WHO ICTRP	NCT00411372	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination (FSC 250/50mcg) Twice Daily and Salmeterol (SAL 50mcg) Twice Daily to Validate a New Shortness of Breath Questionnaire in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00411372	A3
2990	WHO ICTRP	NCT00412204	A Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Evaluate the Effects of Tiotropium Bromide on Gas Exchange in Subjects With COPD During Exercise	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00412204	A3
2991	WHO ICTRP	NCT00413205	A Double-blind, Placebo-controlled Efficacy (as Assessed by Post-bronchodilator FEV1) and Safety Study of RAR Gamma in Subjects With Smoking-related, Moderate to Severe COPD With Emphysema Receiving Concurrent Optimised COPD Drug Therapy.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00413205	A3
2992	WHO ICTRP	NCT00413543	Early Pulmonary Rehabilitation After Hospitalisation for Acute Exacerbation COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00413543	E2
2993	WHO ICTRP	NCT00415753	Procalcitonin as a Marker of Bacterial Pneumonia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00415753	E2
2994	WHO ICTRP	NCT00417755	Effect of Invasive and Non Invasive Mechanical Ventilation on the Nutritional Status of COPD Elderly Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00417755	A3
2995	WHO ICTRP	NCT00418613	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions of MK0633 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00418613	A3
2996	WHO ICTRP	NCT00419289	Rehabilitation of COPD Patients: Can the Effect be Prolonged by Follow-up and Continued Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00419289	E5
2997	WHO ICTRP	NCT00419744	A Phase IIIB, 12-Month, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Parallel-group, Multicentre Exacerbation Study of SYMBICORT® pMDI 160/4.5 µg x 2 Actuations Twice-daily and 80/4.5 µg x 2 Actuations Twice-daily Compared to Formoterol Turbuhaler® 4.5 µg x 2 Inhalations Twice-daily in COPD Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00419744	A3
2998	WHO ICTRP	NCT00420160	Does Moderate Intensity Exercise Help Prevent Smoking Relapse Among Women?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00420160	A3
2999	WHO ICTRP	NCT00421122	A 6-Month, Phase IIIA, Multi-Center, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Symbicort® Turbuhaler®+ Bricasol® pMDI Compared With Pulmicort® Turbuhaler®+Bricasol® pMDI in Chinese Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00421122	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3000	WHO ICTRP	NCT00422552	An Exploratory, Double-Blind Comparison of Inspiratory Capacity (IC) and FEV1 in COPD Patients Following Single Dose Administration of Indacaterol and Placebo and Open Label b.i.d. Administration of Formoterol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00422552	A3
3001	WHO ICTRP	NCT00422604	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00422604	A3
3002	WHO ICTRP	NCT00424528	A Two-Week, Randomized, Modified-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution Twice-Daily, Tiotropium Once-Daily, and Arformoterol Tartrate Inhalation Solution Twice-Daily and Tiotropium Once Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00424528	A3
3003	WHO ICTRP	NCT00428857	Noninvasive Ventilatory Support After Lung Surgery to Prevent Pulmonary Complications in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00428857	E2
3004	WHO ICTRP	NCT00429156	A Randomised Controlled Trial of Continuation of Home Non-invasive Ventilation vs Sham Ventilation in Survivors of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00429156	A3
3005	WHO ICTRP	NCT00430300	A Phase II, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study To Evaluate the Efficacy And Safety of UK-432,097 Dry Powder For Inhalation In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00430300	A3
3006	WHO ICTRP	NCT00430729	Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A 52 Weeks Double Blind Study With 500mcg Roflumilast Once Daily Versus Placebo. Ratio-Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00430729	A3
3007	WHO ICTRP	NCT00435253	Phase 2 Study of the Biologic Lung Volume Reduction System (BLVR) in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00435253	A3
3008	WHO ICTRP	NCT00435708	Effect of Increased Fruit and Vegetable Intake on Airway Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00435708	E5
3009	WHO ICTRP	NCT00435760	Clinical Trial to Assess Rate of Onset of Bronchodilator Action in Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00435760	A3
3010	WHO ICTRP	NCT00440245	Bronchoprotection of Salbutamol in Asthma and COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00440245	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3011	WHO ICTRP	NCT00440687	Phase 4 Withdrawal of Inhaled Corticosteroids in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care: a Randomised Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00440687	A3
3012	WHO ICTRP	NCT00441246	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Mucinex D as Adjunct Therapy to Antibiotic Treatment of Acute Respiratory Infection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441246	E5
3013	WHO ICTRP	NCT00441389	Infectious Etiology of Acute Exacerbations of COPD in Hong Kong	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441389	E5
3014	WHO ICTRP	NCT00442468	An Evaluation of the Prevalence of Airway Obstruction Consistent With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Subjects With a History of Cigarette Smoking and Symptoms of Chronic Bronchitis in a Primary Care Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00442468	E5
3015	WHO ICTRP	NCT00442728	on Muscle Wasting in Artificially Ventilated and Sedated Patients at the Intensive Care Unit: a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00442728	E2
3016	WHO ICTRP	NCT00446121	The Effect of Inhaled Mannitol on Ciliary Beat Frequency in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00446121	E5
3017	WHO ICTRP	NCT00446667	A Pilot Safety Study of Inhaled Dry Powder Mannitol in Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00446667	A3
3018	WHO ICTRP	NCT00448344	Family-Supported Smoking Cessation for Chronically Ill Veterans	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448344	E2
3019	WHO ICTRP	NCT00448500	Measurement of Biomarkers in the Exhaled Breath Condensate in Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448500	E5
3020	WHO ICTRP	NCT00448604	Impact of Viral Infections in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Virological Work-up During Exacerbations and 1-year Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00448604	E5
3021	WHO ICTRP	NCT00452296	Tight Glycemic Control in Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452296	E2
3022	WHO ICTRP	NCT00452400	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (3 - 4 Doses) Delivered by the Respimat® Inhaler in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452400	A3
3023	WHO ICTRP	NCT00452764	Phenotype and Number of Regulatory T Cells Present in Peripheral Blood of COPD Patients Versus Healthy Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452764	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3024	WHO ICTRP	NCT00453479	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ascending, 2-cohort, Parallel Group Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice-daily Inhaled Doses of GSK233705B Formulated With the Excipient Magnesium Stearate in COPD Subjects for 7-days.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00453479	A3
3025	WHO ICTRP	NCT00454675	Pulmonary Function Changes in 10 Pack Year Smokers With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00454675	E5
3026	WHO ICTRP	NCT00456196	Epidemiology of Venous Thromboembolism: Analyses and Publications From the DVT FREE Database	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00456196	E5
3027	WHO ICTRP	NCT00457301	An Assessment of the Effects of the Use of Measures of Health-related Quality of Life in Routine Clinical Care:an Application to Lung Transplantation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00457301	E2
3028	WHO ICTRP	NCT00457951	An Open-Label Phase Followed by a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase in a Study Designed to Evaluate Intravenous 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) in Subjects With Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00457951	A3
3029	WHO ICTRP	NCT00457977	Pneumococcal Vaccine Response in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00457977	A3
3030	WHO ICTRP	NCT00458419	Role of Endorphins in the Perception of Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458419	E5
3031	WHO ICTRP	NCT00458926	Enhancing Utilization of Non-Invasive Positive Pressure Ventilation in Critical Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458926	E5
3032	WHO ICTRP	NCT00461162	Dyspnea Self-Management: Internet or Face-to-Face	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00461162	A3
3033	WHO ICTRP	NCT00462540	A Crossover Study in the Treatment of Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00462540	A3
3034	WHO ICTRP	NCT00463567	A 26-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Placebo-controlled, Adaptive, Seamless, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Doses of Indacaterol (Selected From 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Blinded Formoterol (12 µg b.i.d.) and Open Label Tiotropium (18 µg o.d.) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463567	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3035	WHO ICTRP	NCT00463697	A Randomized, Single-dose, Dose-ascending, Double Blind, Placebo-controlled, 5-way Crossover Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M With Magnesium Stearate in Asthmatic Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463697	E5
3036	WHO ICTRP	NCT00463827	Effect of Statins on Asthma Control and Airway Inflammation in Smokers With Asthma: a Randomised Controlled Double-blind Parallel Group Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00463827	A3
3037	WHO ICTRP	NCT00464932	Vasoactive Intestinal Peptide in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00464932	A3
3038	WHO ICTRP	NCT00465959	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Inhaled Administrations of Trosipium Chloride Inhalation Powder (TrIP) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00465959	A3
3039	WHO ICTRP	NCT00467298	An Intervention to Enhance Function in Severe Cardiopulmonary Illness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00467298	E2
3040	WHO ICTRP	NCT00467636	Influence of Insulin Therapy in Patients Admitted to Hospital With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00467636	E2
3041	WHO ICTRP	NCT00469040	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 14 Day Repeat Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Extra-pulmonary Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M Formulated With Magnesium Stearate in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00469040	E5
3042	WHO ICTRP	NCT00469313	Efficacy of Inspiratory Muscle Training on Inspiratory Capacity in Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00469313	E5
3043	WHO ICTRP	NCT00472264	An Exploratory Study To Investigate The Reproducibility Of Lung 18Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography In Patients With Chronic Obstructive Airways Disease (COPD) In The Absence Of Anti-Inflammatory Treatments	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00472264	E5
3044	WHO ICTRP	NCT00472953	Inhaled Pre-prandial Human Insulin Versus Subcutaneous Injected Insulin Aspart in Subjects With Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 52-week Open Label, Multicentre, Randomized, Parallel Trial to Investigate Long-term Safety	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00472953	A3
3045	WHO ICTRP	NCT00475007	A Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00475007	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3046	WHO ICTRP	NCT00475436	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00475436	E5
3047	WHO ICTRP	NCT00476099	A 48-week, Double Blind, Double Dummy, Randomised, Multinational, Multicentre, 3-arm Parallel Group Clinical Study of "Fixed Combination" Beclometasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Administered Via pMDI With HFA-134a Propellant Versus "Fixed Combination" Budesonide Plus Formoterol DPI Versus Formoterol DPI in Patients With Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00476099	A3
3048	WHO ICTRP	NCT00477074	Pulmonary and Systemic Hepatocyte Anb Keratinocyte Growth Factors in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00477074	E5
3049	WHO ICTRP	NCT00478738	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00478738	A3
3050	WHO ICTRP	NCT00479284	Contribution of Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) to Efficacy of bi-Level Pressure Support Nocturnal Ventilation and Impact on Sleep Structure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00479284	E5
3051	WHO ICTRP	NCT00482235	A Study of MK0359 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00482235	A3
3052	WHO ICTRP	NCT00483743	Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 6-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Activity of Inhaled TPI 1020 in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00483743	A3
3053	WHO ICTRP	NCT00484562	A Randomized, Multi-arm Repeated Measures Prospective Study Comparing Different Modalities of Portable Oxygen Delivery During Assessment of Functional Exercise Capacity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00484562	E5
3054	WHO ICTRP	NCT00489021	Feasibility and Outcomes of Older Patients Hospitalization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489021	E2
3055	WHO ICTRP	NCT00493974	Antileukotriene Therapy for COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00493974	A3
3056	WHO ICTRP	NCT00495586	Situations That do Not Require Antibiotics for Acute Exacerbations of Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00495586	A3
3057	WHO ICTRP	NCT00499304	Diagnosing Expiratory Flow Limitation in COPD Patients With the Forced Oscillation Technique Using Linear Regression in the Time Frequency Domain	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00499304	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3058	WHO ICTRP	NCT00500318	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 6-Week Clinical Study to Assess the Effect of Inhaled Acclidinium Bromide (LAS34273) 200 ug on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500318	A3
3059	WHO ICTRP	NCT00500461	A Single-Centre, Open-Label, Sequential Ascending Cross Over Study to Examine Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ascending Single Doses, Nominally 10, 30, 70 and 110µg Intravenous Doses and a Single 250µg Oral Dose of GSK233705 in Healthy Volunteers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500461	E5
3060	WHO ICTRP	NCT00500526	Effects of Singing on Dyspnea, Quality of Life and Pulmonary Function Parameters of COPD Patients in Stable Conditions.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500526	A3
3061	WHO ICTRP	NCT00500864	Effects of Acute Intravenous Magnesium Loading on Pulmonary Function Parameters and Maximal Exercise Capacity of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Stable Clinical Conditions.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00500864	A3
3062	WHO ICTRP	NCT00501852	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 4 Period Incomplete Block Cross-over, Multi-center, Multiple Dose (7 Days) Dose-ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Doses of NVA237 in Patients With Stable COPD, Compared to Seven Days Treatment With Tiotropium (18µg Once Daily, Open Label) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00501852	A3
3063	WHO ICTRP	NCT00504361	Collection of Blood for Gene Expression Study in Individuals With Chronic Lung Diseases (Qatar)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504361	E5
3064	WHO ICTRP	NCT00504439	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504439	E5
3065	WHO ICTRP	NCT00504738	Evaluation of the Lungs of Individuals With Lung Disease With Segmental Bronchopulmonary Lung Lavage, Bronchial Brushing, and Bronchial Wall Biopsy (Qatar)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504738	E5
3066	WHO ICTRP	NCT00506701	Pilot Study to Investigate the Effect of Tadalafil on Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00506701	E5
3067	WHO ICTRP	NCT00507234	A 6-Week Trial to Compare the Efficacy and Safety of Concomitant Treatment With Formoterol Fumarate Inhalation Solution 20 Mcg Twice Daily and Tiotropium 18 Mcg Once Daily to Tiotropium 18 Mcg Once Daily Alone in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00507234	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3068	WHO ICTRP	NCT00510510	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multi-center Study, to Assess the Safety and Tolerability of 28 Days Treatment With NVA237 (100 or 200 µg Once a Day) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00510510	A3
3069	WHO ICTRP	NCT00511290	Measurement of Soluble Factors and Particulate Matter in Induced Sputum and EBC in Inflammatory Diseases of the Lung	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00511290	E5
3070	WHO ICTRP	NCT00512954	A Prospective One Year Study of the Causes, Characteristics, Mechanisms and Kinetics of Exacerbations in Subjects With Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00512954	E5
3071	WHO ICTRP	NCT00512967	The Inflammatory and Antioxidant Status in Pulmonary Sarcoidosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis and COPD: a Potential Role for Antioxidants	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00512967	E5
3072	WHO ICTRP	NCT00515164	Phase 2 Study of the 20 mL Biologic Lung Volume Reduction System (BLVR) in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515164	A3
3073	WHO ICTRP	NCT00515268	A Double Blind, Placebo Controlled, Repeat Dose Study to Compare the Effectiveness of Two Doses of GSK256066 With Placebo in Reducing Lung Inflammation Following Segmental LPS Challenge in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515268	E5
3074	WHO ICTRP	NCT00515502	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515502	A3
3075	WHO ICTRP	NCT00515606	Noninvasive Positive Pressure Ventilation Using Helium:Oxygen Versus Air:Oxygen in Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515606	A3
3076	WHO ICTRP	NCT00517543	A Randomized, Open Label, 4 Period Crossover Study in Healthy Subjects to Determine the Effect of Particle Size on the Pharmacokinetics of a Single mg Dose of GW856553	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00517543	E5
3077	WHO ICTRP	NCT00517998	Phase 1 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00517998	E2
3078	WHO ICTRP	NCT00519376	A Randomised, Single-dose, Dose Ascending, Double-blind, Placebo Controlled, Four-way, Incomplete Block Crossover Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M With Magnesium Stearate in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00519376	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3079	WHO ICTRP	NCT00520429	Transforming Psychotherapy for Chronically Ill Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00520429	A3
3080	WHO ICTRP	NCT00523094	Vibration Response Imaging (VRI) in Patients That Are Candidates for Undergoing Pulmonary Operation Procedure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00523094	E5
3081	WHO ICTRP	NCT00523367	COPD Patients Diagnosed With Gastro Esophageal Reflux Disease Have Decreased Rates of COPD Exacerbations After Treatment With High Dose Proton Pump Inhibitor Therapy (Esomeprazole or Lansoprazole)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00523367	E2
3082	WHO ICTRP	NCT00524095	Bronchiectasis in COPD Patients : Role of Prophylaxis With Inhaled Steroids and Antibiotic on the Natural History of the Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00524095	A3
3083	WHO ICTRP	NCT00525564	Effects of Salmeterol on Walking Capacity in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00525564	A3
3084	WHO ICTRP	NCT00527826	A 12 Month Open-label Randomized Parallel Group Study to Investigate the Influence of Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate Either in Fixed Combination or Separately Via Diskus Inhalers on the Course of the Disease and Frequency of Exacerbations in Subjects With Severe and Very Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00527826	A3
3085	WHO ICTRP	NCT00528944	Single-Breath Measurement Underestimates Ventilatory Volume According to Emphysema Severity	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528944	E5
3086	WHO ICTRP	NCT00528996	A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel Group Efficacy and Safety Comparison Over 24 Weeks of Three Doses (50µg, 100µg, 200µg) of BEA 2180 BR to Tiotropium 5µg, Delivered by the Respimat Inhaler and Placebo in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528996	A3
3087	WHO ICTRP	NCT00530842	Effect of Inhalation of a Free Combination of Tiotropium Once Daily 18 Mcg and Salmeterol Twice Daily 50 Mcg Versus a Fixed Combination of Fluticasone and Salmeterol Twice Daily (500/50 Mcg) on Static Lung Volumes and Exercise Tolerance in COPD Patients (a Randomised, Double-blind, Double Dummy, 16 (2 x 8) Weeks, Crossover Study).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530842	A3
3088	WHO ICTRP	NCT00531050	A Double-blind, Randomized, Cross-over, Placebo-controlled, 2-part Study to Compare the Effect of Exercise and High-dose Salbutamol on Maximal Heart-rate in Patients With COPD Following Therapeutic Doses of Inhaled QAB149 and Salmeterol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00531050	A3
3089	WHO ICTRP	NCT00531791	Effects of Fluticasone/Salmeterol (Advair®) in Outpatients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Acute Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00531791	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3090	WHO ICTRP	NCT00532350	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Efficacious Dose of QAT370 Compared to Open-label Tiotropium Bromide Following Once Daily Dosing for 7 Days in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00532350	E5
3091	WHO ICTRP	NCT00532584	Effect of Inhaled Steroids in Combination With a Long Acting Bronchodilator on Gene Expression in the Lungs of Healthy Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00532584	A3
3092	WHO ICTRP	NCT00532805	QUANTitative Chest Computed Tomography UnMasking Emphysema Progression in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00532805	E5
3093	WHO ICTRP	NCT00535366	A Randomised, Phase II, Double-Blind, Double-Dummy, Four-Period Crossover Efficacy and Safety Comparison of 4-Week Treatment Periods of Blinded Fluticasone (500 Mcg Bid, MDI), Ciclesonide (400 Mcg qd, MDI), Ciclesonide (800 Mcg qd, MDI) or Placebo in Free Combination With Open-Label Tiotropium (18 Mcg qd, HandiHaler) and Salmeterol (50 Mcg Bid, Diskus) in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00535366	A3
3094	WHO ICTRP	NCT00538148	A Multicenter, Multinational, Randomized, DB Controlled Study of the Efficacy & Safety of Oral Telithromycin 800 mg Once QD for 5 Days vs Azithromycin in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Adult Outpatients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00538148	A3
3095	WHO ICTRP	NCT00538200	A Randomised Trial of Oral Nutritional Supplements Versus Dietary Advice on Clinical Outcomes in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00538200	E2
3096	WHO ICTRP	NCT00539825	A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Crossover, Dose Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK704838 and Tiotropium Bromide	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00539825	E5
3097	WHO ICTRP	NCT00540163	Observational Non-interventional Study to Evaluate Improvement in Physical Function (PF10 Subdomain of SF36) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Exercise-induced Dyspnoea on Treatment With Spiriva (Capsules Containing 18 µg Tiotropium)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540163	E5
3098	WHO ICTRP	NCT00542061	Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of a Monitoring System for Patients With COPD and Asthma With Persistent Obstruction in Primary Care; a Multicentre Randomised Nested Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542061	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3099	WHO ICTRP	NCT00542282	Evaluation of Vibration Response Imaging (VRI) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Patients Before and After Bronchodilators	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542282	E5
3100	WHO ICTRP	NCT00542880	A Double-blind, Randomised, Cross-over, Multi-centre Study, to Evaluate Onset of Effect in the Morning in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Symbicort®/Turbuhaler® 320/9 µg, Compared With Seretide® Diskus® 50/500 µg, Both Given as One Inhalation Twice Daily for One Week Each.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542880	A3
3101	WHO ICTRP	NCT00542932	The Effects of a Home Exercise Video Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542932	A3
3102	WHO ICTRP	NCT00545311	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Inhaled NVA237 Doses at Four Dose Levels in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00545311	E4
3103	WHO ICTRP	NCT00545922	Cognitive Behavior Therapy for Anxiety and Depression for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Randomized, Controlled Clinical Trial in an Outpatient Pulmonary Clinic.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00545922	A3
3104	WHO ICTRP	NCT00546299	Ambulatory Gas Usage in Patients With COPD and Exertional Hypoxemia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00546299	E5
3105	WHO ICTRP	NCT00546676	A Canadian Multicenter, Prospective, Open Label, Non-Comparative Study of the Effectiveness and Safety of Oral Telithromycin, 800mg Once Daily in the Treatment of Either Community Acquired Pneumonia or Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis in Ambulator	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00546676	A3
3106	WHO ICTRP	NCT00547456	Consequences of Nocturnal and Daytime Hypoxemia in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00547456	E5
3107	WHO ICTRP	NCT00549120	A Study to Optimise the Propranolol Block Model for Assessment of the Pharmacological Activity of Bronchodilators in Healthy Volunteers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549120	E5
3108	WHO ICTRP	NCT00549146	See Detailed Description	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549146	A3
3109	WHO ICTRP	NCT00549445	Effect of Macrolide Treatment on a Novel Pathway of Neutrophilic Inflammation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549445	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3110	WHO ICTRP	NCT00549679	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Tolerability of Inhaled GSK256066 in Mild to Moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00549679	A3
3111	WHO ICTRP	NCT00550225	A Randomised, Double-blind, Dose Escalating Study in Healthy Volunteers to Assess the Safety, Tolerability, Extra Pulmonary Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Doses of GSK961081 (Succinate Salt)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00550225	E5
3112	WHO ICTRP	NCT00551811	A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, 3-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacodynamics of SB-656933-AAA Following Single Doses in Healthy Adult Subjects Undergoing Ozone Challenge.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00551811	E5
3113	WHO ICTRP	NCT00555022	A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Crossover, Dose Escalation Study to Examine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK1160724 and Tiotropium Bromide	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555022	E5
3114	WHO ICTRP	NCT00555529	Systemic Endothelial Abnormalities in COPD Measured by Radial Artery Applanation Tonometry (RAAP)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555529	E5
3115	WHO ICTRP	NCT00555607	Longitudinal Assessment of Clinical Course and BIOMarkers in Severe Chronic AIRway Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00555607	E2
3116	WHO ICTRP	NCT00556816	COPD-C: COPD Outpatient on Demand Clinic. Study to Determine the Efficacy and Safety of on Demand Outpatient Clinics in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556816	E2
3117	WHO ICTRP	NCT00557115	Early Pulmonary Rehabilitation (PR) Following Hospitalisation For Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00557115	A3
3118	WHO ICTRP	NCT00557466	A Randomized, Multi-Center, Parallel Group, Double Blind, Placebo and Formoterol Controlled 14 Day Dose Ranging Trial of 4 Doses of Indacaterol Delivered Via Twisthaler in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00557466	A3
3119	WHO ICTRP	NCT00558285	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study to Determine the Effect of QVA149 on Mean 24-hours Heart Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00558285	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3120	WHO ICTRP	NCT00559312	A 6-week Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Assess the Effect of Fluticasone 250µg/Salmeterol 50µg Combination (FSC 250/50) on Exertional Dyspnea in Patients With Symptomatic Mild COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559312	E5
3121	WHO ICTRP	NCT00559910	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Once-Daily Orally Administered PH-797804 (0.5, 3, 6 And 10 MG) In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00559910	A3
3122	WHO ICTRP	NCT00560105	A Proof of Principal Randomized Controlled Eight-Week Study of the Safety and Efficacy of the Lung Flute in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A FDA 510(k) Equivalency Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00560105	E5
3123	WHO ICTRP	NCT00561223	The Effect of Iloprost on Gas Exchange and Pulmonary Mechanics in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561223	E5
3124	WHO ICTRP	NCT00561886	Change of Inspiratory Peak Flow After Bronchial Dilatation on Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561886	A3
3125	WHO ICTRP	NCT00563381	Effect of Inhalation of Tiotropium Once Daily 18 Mcg Versus Salmeterol Twice Daily 50 Mcg on Time to First Exacerbation in COPD Patients (a Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, One-year Study).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563381	A3
3126	WHO ICTRP	NCT00563641	Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation In Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure-A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563641	A3
3127	WHO ICTRP	NCT00564499	A Scientific Research Program to Evaluate the Efficacy of SYMBICORT® 320/9µg in the Treatment of COPD in Real Life Environment by General Practitioners	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00564499	E5
3128	WHO ICTRP	NCT00564746	An Open Label Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of [¹⁴ C]SB-681323, Administered as a Single Dose of an Oral Solution to Healthy Adult Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00564746	E5
3129	WHO ICTRP	NCT00565214	Effect of Supplementary Vitamins on Oxidant Gene Expression in the Lungs of Healthy Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00565214	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3130	WHO ICTRP	NCT00566839	Randomized Comparison of Thoracoscopic Lung Volume Reduction Surgery Performed by Resectional Surgical Technique Under General Anesthesia or by a Non-Resectional Technique in Awake Patients Under Sole Epidural Anesthesia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00566839	A3
3131	WHO ICTRP	NCT00567996	A 26-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double- Dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, and Safety of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00567996	A3
3132	WHO ICTRP	NCT00568100	Effect of Pressure Support Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568100	E5
3133	WHO ICTRP	NCT00568347	Evaluation of the Effects of Varying Doses of Inhaled Corticosteroids on Suppression of Total Exhaled, Bronchial, and Alveolar Nitric Oxide as Markers of Endogenous Inflammation in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568347	E5
3134	WHO ICTRP	NCT00568503	A Partially Blinded, Single-dose, Cross-over Proof of Concept Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of QAX028 Compared to Open-label Tiotropium Bromide (Positive Control) and Placebo in Mild-to-moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568503	E5
3135	WHO ICTRP	NCT00569270	Simplified Detection of Dynamic Hyperinflation Using Metronome Paced Hyperventilation and the Effect of Tiotropium in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00569270	A3
3136	WHO ICTRP	NCT00569712	A Pilot Comparative Study of the Genomic Molecular and Clinical Profiles of Patients With Lung Cancer, COPD, or Asthma Treated With Symbicort Turbuhaler	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00569712	E5
3137	WHO ICTRP	NCT00570544	Effectiveness of Tiotropium to Maintain Inspiratory Capacity Against Metronome Paced Hyperventilation Induced Dynamic Hyperinflation in COPD Patients With Lung CT Scored Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00570544	A3
3138	WHO ICTRP	NCT00570778	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Determine the Effect of QVA149 on Lung Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00570778	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3139	WHO ICTRP	NCT00571428	Modified-blind, Randomized, Multicenter, Single Dose, Two-way Crossover Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution 15 Micrograms Twice A Day Versus 30 Micrograms Once A Day in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00571428	A3
3140	WHO ICTRP	NCT00571792	Evaluation of Airway Gene Expression in COPD and Controlled Populations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00571792	E5
3141	WHO ICTRP	NCT00578968	Cardiac Limitations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Benefits of Bronchodilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00578968	A3
3142	WHO ICTRP	NCT00579046	Erythropoietin Treatment of Anemia Complicating Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Functional Impact During Exertion	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00579046	A3
3143	WHO ICTRP	NCT00581087	Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Phase III Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581087	A3
3144	WHO ICTRP	NCT00581945	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Exploratory Study to Assess the Safety and Efficacy of Multiple Doses of ACZ885 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581945	A3
3145	WHO ICTRP	NCT00583986	A Study to Determine the Reliability of a Top Mount Actuation Indicator When Used With Levalbuterol Tartrate HFA MDI in Adult and Pediatric Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00583986	A3
3146	WHO ICTRP	NCT00592033	Effect of Ambulatory Oxygen in Normoxaemic COPD Patients Who Desaturate During Exercise. A Randomised Placebo Controlled Trial of Patients Who Participate in Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00592033	A3
3147	WHO ICTRP	NCT00594009	Safety and Efficacy of Venovenous Carbon Dioxide Removal in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00594009	A3
3148	WHO ICTRP	NCT00595114	Ancillary Study of Oxidative Stress and Anti-Inflammatory Lipids in Airway Disease in the MIA (ACRN) and LEUKO (CCRN) Trials	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00595114	E5
3149	WHO ICTRP	NCT00599612	An Open Label Study to Determine the Safety, Tolerability, Excretion Balance and Pharmacokinetics of [14C]GW856553, Administered as a Single Dose of an Oral Solution to Healthy Adult Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00599612	E5
3150	WHO ICTRP	NCT00601055	Treating Older Patients With Major Depression and Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00601055	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3151	WHO ICTRP	NCT00604500	An Open-Label, Multi-Center, Patient Handling Study of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI With an Integrated Dose Counter in Adolescent and Adult Subjects and Adult With Asthma or COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00604500	A3
3152	WHO ICTRP	NCT00605007	The Impact of Corticosteroid-induced Hyperglycemia on Clinical Outcome (Length of Stay, Disposition, APACHE Score, Need for Ventilatory Support and ICU Admission, Mortality) in Patients With COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00605007	E5
3153	WHO ICTRP	NCT00605540	Three-Years Follow-up of Diagnostic and Prognostic Markers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00605540	E5
3154	WHO ICTRP	NCT00606684	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 Versus Placebo in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00606684	A3
3155	WHO ICTRP	NCT00608764	Genetic Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00608764	E5
3156	WHO ICTRP	NCT00611520	Symbicort in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00611520	E5
3157	WHO ICTRP	NCT00612976	Symbicort in Chronic Obstruktive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00612976	E5
3158	WHO ICTRP	NCT00613574	RUSSE / Russian Spiriva® Safety & Efficacy Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00613574	A3
3159	WHO ICTRP	NCT00613860	Sequential Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Heterogeneous Lung Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00613860	A3
3160	WHO ICTRP	NCT00614796	A Study Evaluating the Effects of a Structured Lifestyle Intervention on Daily Physical Activity Level of COPD Patients in the First, Second and Third Echelon.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00614796	E2
3161	WHO ICTRP	NCT00614900	Prevalence and Influence of Pulmonary Hypertension in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00614900	E5
3162	WHO ICTRP	NCT00615030	A Phase III Randomized, Double Blind, Double Dummy, Placebo Controlled, Multicenter, 4 Treatments, 3 Period Incomplete Block Crossover Study to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol 300 µg o.d. Dosed in the Evening in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Using Salmeterol 50 µg b.i.d. as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615030	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3163	WHO ICTRP	NCT00615459	A Phase III, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Multicenter, 3-period Incomplete Block, Multidose Crossover Study to Determine the Effect on Lung Function of Indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Tiotropium (18 µg o.d.) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615459	A3
3164	WHO ICTRP	NCT00615576	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SB-656933 Following 14 Days Repeat Dosing in Healthy Male Smokers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615576	E5
3165	WHO ICTRP	NCT00615992	Effect of Spiriva on the Activities of Daily Living Score Recommended in Austrian COPD Guidelines	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00615992	E5
3166	WHO ICTRP	NCT00618137	Longitudinal Assessment of Clinical and Molecular Pathology of Chronic Obstructive Lung Disease and the Possible Influence of Inert Dusts in Working Volunteers of the Greater Vienna Area	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00618137	E5
3167	WHO ICTRP	NCT00620022	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-period Crossover, Multicenter Study to Assess the Effect of Indacaterol (300 µg o.d.) on Exercise Endurance in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00620022	A3
3168	WHO ICTRP	NCT00620516	Tiotropium 18µg Inhalation Capsule Using a Handihaler® Among Korean COPD Patients: A 30 Day, Open-Label, Post-marketing Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00620516	E5
3169	WHO ICTRP	NCT00621582	Spiriva® 18µg Once Daily in Chinese COPD Patients of Different Disease Severities	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621582	E5
3170	WHO ICTRP	NCT00622635	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 3-period, 14-day Crossover Study to Determine the 24 Hour Lung Function Profile of Indacaterol (300 µg Once Daily [od]) in Patients With Moderate-to-severe COPD, Using Open-label Salmeterol (50 µg Twice Daily [Bis in Die, Bid]) as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00622635	A3
3171	WHO ICTRP	NCT00624377	Safety and Effectiveness of Spiriva® in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients Under the Real Condition of Usual Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00624377	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3172	WHO ICTRP	NCT00626522	A Randomised, 4-week, Placebo-controlled, Double-blind, 6 Arm Parallel Group, Dose-finding Clinical Trial, to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Three Different Doses of Formoterol Combined With the Inhaled Anticholinergic Aclidinium Bromide, Aclidinium Bromide Monotherapy and Formoterol Monotherapy All Administrated Once Daily by Inhalation Via Almirall Inhaler in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00626522	A3
3173	WHO ICTRP	NCT00627029	Evaluation of Programs of Coordinated Care and Disease Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627029	E2
3174	WHO ICTRP	NCT00628225	Smoking Cessation in Patients With COPD (SMOCC) in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00628225	A3
3175	WHO ICTRP	NCT00628862	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-National, Phase III, Efficacy and Safety Study of Inhaled Formoterol 4.5 µg and 9 µg Twice Daily in Japanese and European Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00628862	A3
3176	WHO ICTRP	NCT00628992	Effects of Early Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Under Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Failure in Intensive Care Unit.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00628992	E5
3177	WHO ICTRP	NCT00629239	A 4-week Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of Inhaled AZD4818 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00629239	A3
3178	WHO ICTRP	NCT00630227	Phase 2 Study of the 20 mL Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Homogeneous or Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00630227	A3
3179	WHO ICTRP	NCT00633217	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group 12-Week Comparison of the Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate/Salmeterol Hydrofluoroalkane 134a Metered-Dose-Inhaler 230/42mcg Twice-daily With Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS 250/50mcg Twice-daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633217	A3
3180	WHO ICTRP	NCT00633776	Perforomist Versus Foradil Evaluated by Inspiratory Capacity and HRCT	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00633776	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3181	WHO ICTRP	NCT00634413	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Efficacy Study of ADC4022 on Markers of Pulmonary Inflammation in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00634413	A3
3182	WHO ICTRP	NCT00636961	An Exploratory, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, 2-way Cross-over Study to Assess the Effect of Repeat-dose Inhaled Indacaterol Maleate (300 µg) on Dynamic and Static Lung Hyperinflation, Subjective Breathlessness and Health Status in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00636961	A3
3183	WHO ICTRP	NCT00637299	Osteopathic Treatment May Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00637299	E5
3184	WHO ICTRP	NCT00638183	Special Survey Long-term Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638183	E5
3185	WHO ICTRP	NCT00639236	Effectiveness and Safety of Inhaling Hypertonic Saline in the Functional Exercise Capacity of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00639236	A3
3186	WHO ICTRP	NCT00640315	Proof of Concept Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics, Gas Exchange and Lung Function Parameters of a Single-dose of BAY63-2521 IR-tablet in Patients With COPD Associated Pulmonary Hypertension in an Non-randomized, Non-blinded Design	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00640315	A3
3187	WHO ICTRP	NCT00640484	Evaluation of the Effect of 2 Weeks Treatment With CHF 4226 pMDI 2µg and 4µg, Given Once Daily in the Morning, on 24-Hour FEV1 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00640484	A3
3188	WHO ICTRP	NCT00642148	A 12-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Anti-inflammatory Activity, Efficacy and Safety of GW856553 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642148	A3
3189	WHO ICTRP	NCT00642447	Helium:Oxygen Versus Air:Oxygen Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients Exposed to Sulfur Mustard	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642447	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3190	WHO ICTRP	NCT00642616	A Phase 3, Open-label, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety of Technosphere® Insulin Inhalation Powder(TI Inhalation Powder) in Type 1 or Type 2 Diabetic Subjects With Obstructive Pulmonary Disease (Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD]) Over a 12-Month Treatment Period With a 2-Month Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00642616	A3
3191	WHO ICTRP	NCT00644449	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Comparative Trial of Azithromycin SR Versus Levofloxacin for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00644449	A3
3192	WHO ICTRP	NCT00645086	A Phase III Comparative Efficacy Study of 5 Days of M02-472 Clarithromycin Extended-Release Tablets to 7 Days of Clarithromycin Immediate-Release Tablets for the Treatment of Subjects With Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00645086	A3
3193	WHO ICTRP	NCT00648245	A Phase 2a, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BIO 11006 Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00648245	A3
3194	WHO ICTRP	NCT00648609	Community Based Self Management of COPD Facilitated by a Palliative Care Team:Impact on Health Care Utilization and QOL	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00648609	E5
3195	WHO ICTRP	NCT00649831	Azithromycin (Zithromax®) 5 Days Versus Amoxicillin-Clavulanic Acid (Augmentin®): Multicentre, Randomised, Open-Label Study To Compare The Clinical Efficacy And Safety Of Azithromycin With Those Of Amoxicillin-Clavulanic Acid In Patients Presenting With An Exacerbation Of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00649831	A3
3196	WHO ICTRP	NCT00650559	Chest Wall Enlargement by Widening Sternotomy in Patients With Severe Emphysema: a Feasibility Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00650559	E2
3197	WHO ICTRP	NCT00655694	A Non Interventional Study to Asses the Utility of Genomic/ Proteomic/ Metabonomic Profiling Approaches to the Classification and Pathological Basis of Inflammatory Lung Disease in Smokers, and ex-Smokers vs. Non-Smokers and Asthmatics	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655694	E5
3198	WHO ICTRP	NCT00655954	Osteoprotegerin (OPG) in Induced Sputum as a Novel Biomarker for COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655954	E5
3199	WHO ICTRP	NCT00655993	Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655993	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3200	WHO ICTRP	NCT00657293	Arm Training in COPD: Short and Medium Term Effects on Dyspnoea, Health-related Quality of Life, Arm Function and Arm Exercise Capacity.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00657293	E5
3201	WHO ICTRP	NCT00658853	Effective High Aerobic Intensity Interval Training to Improve Maximal Oxygen Uptake in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00658853	E5
3202	WHO ICTRP	NCT00660738	Comparison of Different Functional Tests and Relation With Functional State and Quality of Life in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00660738	E5
3203	WHO ICTRP	NCT00662792	A Randomised, Double-blind Clinical Efficacy and Safety Comparison of Tiotropium/Salmeterol 7.5/25 Mcg Inhalation Powder in the Morning Via Tiotropium/Salmeterol HandiHaler, Tiotropium 18 Mcg Inhalation Powder in the Morning Via Spiriva HandiHaler, Salmeterol 50 Mcg MDPI in the Morning and Evening and the Free Combination Tiotropium 18 Mcg Inhalation Powder in the Morning Via Spiriva HandiHaler Plus Salmeterol 50 Mcg MDPI in the Morning and Evening Following Chronic Administration (6-week Treatment Periods) in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662792	A3
3204	WHO ICTRP	NCT00662805	A Pharmacovigilance Study to Evaluate Safety of Seretide 50/500µg Administered Twice Daily Through the Discus Device, for 104 Weeks, to Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662805	E5
3205	WHO ICTRP	NCT00665600	A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Parallel-Group Study of Levalbuterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00665600	A3
3206	WHO ICTRP	NCT00667797	Pharmacoeconomic Outcomes of Levalbuterol and Racemic Albuterol in Inpatients Requiring Nebulization (POLARIS)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00667797	A3
3207	WHO ICTRP	NCT00668408	Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Moderate Chronic Hypoxemia and Chronic Heart Failure (CHF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00668408	A3
3208	WHO ICTRP	NCT00671073	Phase II Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Oglemilast in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00671073	A3
3209	WHO ICTRP	NCT00671151	Molecular Mechanisms of COPD Exacerbations. Effect of Low-Dose Theophylline	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00671151	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3210	WHO ICTRP	NCT00671216	A Single Centre, Randomised, Placebo-controlled, Four-way Cross Over Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK233705 and GW642444 as Monotherapies and in Combination in Healthy Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00671216	E5
3211	WHO ICTRP	NCT00672802	A Phase II Safety Study of TAK-375 in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00672802	A3
3212	WHO ICTRP	NCT00674817	A Randomized, Double-blind, Crossover Study to Investigate the Bronchodilatation Post-inhalation of GSK961081 Alone and With the Addition of Cumulative Doses of Short Acting Bronchodilators (Salbutamol and Ipratropium Bromide) in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00674817	A3
3213	WHO ICTRP	NCT00675376	Lung Transplant for COPD: Outcomes/Technology	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00675376	E5
3214	WHO ICTRP	NCT00675454	Emphysema: Outcomes and Technology Assessment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00675454	E5
3215	WHO ICTRP	NCT00676052	Dose-Ranging Study for GSK233705B Delivered Once Daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00676052	A3
3216	WHO ICTRP	NCT00677560	Impulse Oscillometry and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677560	E5
3217	WHO ICTRP	NCT00677690	Combination of Pulmonary Rehabilitation and Neuromuscular Electrical Stimulation and in COPD Patients: a Randomized Clinical Trial of Efficacy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677690	A3
3218	WHO ICTRP	NCT00677872	An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PRX-08066 in Patients With Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677872	A3
3219	WHO ICTRP	NCT00680056	Randomised Cross-over Study to Compare the Effect of Formoterol Plus Tiotropium Versus Formoterol Monotherapy on Breathlessness, Dynamic Hyperinflation and Exercise Tolerance in Moderate-to-severe Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00680056	A3
3220	WHO ICTRP	NCT00680641	The Effects of Simvastatin in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00680641	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3221	WHO ICTRP	NCT00683722	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PROCHYMAL™ (ex Vivo Cultured Adult Human Mesenchymal Stem Cells) Intravenous Infusion for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683722	A3
3222	WHO ICTRP	NCT00684892	A Safety and Feasibility Study of the Chartis System in Subjects With Heterogeneous Emphysema Prior to Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00684892	A3
3223	WHO ICTRP	NCT00685529	An Open-Label, Randomized, Multiple Dose, 3-Way Crossover Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution and Foradil® (Racemic Formoterol) in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00685529	A3
3224	WHO ICTRP	NCT00685841	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Placebo- and Active-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of (R,R)-Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00685841	A3
3225	WHO ICTRP	NCT00686660	A Multi-Center Study of Rehabilitation to Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00686660	E1
3226	WHO ICTRP	NCT00687349	Improving Patient Outcomes in End-of-Life Care Provided by Physicians and Nurses	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687349	A3
3227	WHO ICTRP	NCT00687700	A Study to Investigate the Relative Pharmacological Activity of Aninhaled B2-agonist/Anticholinergic Dual Pharmacophore Inhealthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687700	E5
3228	WHO ICTRP	NCT00690482	A 4 Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00690482	A3
3229	WHO ICTRP	NCT00690885	Evaluation of Natural Human Interferon Alpha Lozenges in the Treatment of Chronic Cough in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00690885	A3
3230	WHO ICTRP	NCT00691405	A Double-blind, Randomized, Multicenter, Two-part Parallel-group, Dose-ranging Study of Twice-daily and Once-daily (R,R) Formoterol in the Treatment of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00691405	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3231	WHO ICTRP	NCT00692198	Long-term Oxygen Treatment Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00692198	A3
3232	WHO ICTRP	NCT00694902	A Single-centre, Randomized, Double-blind , Placebo Controlled, Dose Escalating Cross-over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK610677 and Placebo in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00694902	E5
3233	WHO ICTRP	NCT00697177	The Prevalence of Gastro-oesophageal Reflux in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchiectasis and the Effects of Medications, Physiotherapy Airway Clearance Techniques and Exercise on Gastro-oesophageal Function.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00697177	A3
3234	WHO ICTRP	NCT00698828	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SUN11031 for Injection Administered Subcutaneously Twice Daily for 12 Weeks to Subjects Having Cachexia Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00698828	A3
3235	WHO ICTRP	NCT00699699	Assessment of Physical Activity (PF10 Sub Domain of SF-36 Activity Score) and Tolerability in COPD Patients During Treatment With Spiriva® Respimat®	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00699699	E5
3236	WHO ICTRP	NCT00700921	Lovastatin as a Potential Modulator of Apoptosis in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700921	A3
3237	WHO ICTRP	NCT00700934	Management of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated Emphysema. A National Registry.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700934	E5
3238	WHO ICTRP	NCT00701896	Smoking Cessation and the Natural History of HIV-Associated Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00701896	E5
3239	WHO ICTRP	NCT00702078	Randomised Clinical Study on the Effect of Homebased Treatment of Patients With COPD. Improved Cooperation Between Hospital and Primary Healthcare System.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00702078	E2
3240	WHO ICTRP	NCT00702156	Cardioselective Beta-Blockade Using Bisoprolol in Patients With Chronic Heart Failure (CHF) and Coexistent Moderate or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With or Without Significant Reversibility.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00702156	A3
3241	WHO ICTRP	NCT00702910	A Randomised, Single-dose, Dose-ascending, Double-blind, Placebo-controlled, 5-way Crossover Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Doses of GW642444M in Asthmatic Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00702910	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3242	WHO ICTRP	NCT00703391	A 2-week, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Tolerability and Pharmacokinetics of Orally Administered AZD9668 in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00703391	A3
3243	WHO ICTRP	NCT00705302	A Randomised Controlled Trial of the Effect of a Patient Education Program for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705302	E2
3244	WHO ICTRP	NCT00706303	Glasgow Supported Self-Management Randomised Controlled Trial for Patients With Moderate/ Severe COPD - GSuST	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706303	E2
3245	WHO ICTRP	NCT00706602	International Collaborative Effort on Chronic Obstructive Lung Disease: Exacerbation Risk Index Cohorts	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706602	E5
3246	WHO ICTRP	NCT00706914	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, 4-Week Pilot Study to Assess Symptoms in Stable, Moderate to Severe COPD Patients Taking Acclidinium Bromide 200 Mcg Once Daily in Combination With Formoterol Fumarate Once or Twice Daily Versus Formoterol Fumarate Twice Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00706914	A3
3247	WHO ICTRP	NCT00707811	Evaluation of ST2 and IL-33 for Risk Stratification and Diagnosis in Patients Presenting to the Emergency Department With Dyspnea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707811	E5
3248	WHO ICTRP	NCT00710463	Evaluation of the Role of Nocturnal Non-Invasive Ventilation in Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00710463	E5
3249	WHO ICTRP	NCT00710541	Non-invasive Ventilation in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Emphysema (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00710541	E2
3250	WHO ICTRP	NCT00711126	A Single-centre, Open-label, Sequential, Dose-ascending Study to Examine Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Intravenous, Inhaled and Oral Doses of GW642444 in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00711126	E5
3251	WHO ICTRP	NCT00711438	Phase II Pilot Pragmatic Single-Blinded Fast Track Randomised Controlled Trial of the Breathlessness Intervention Service Versus Standard Care for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00711438	A3
3252	WHO ICTRP	NCT00716053	Phase 3 Study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00716053	A3
3253	WHO ICTRP	NCT00720044	Effect of Losartan on Airway Parameters in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00720044	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3254	WHO ICTRP	NCT00720226	Efficacy of Losartan in Preventing Progression of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00720226	A3
3255	WHO ICTRP	NCT00722267	Patient Perception of Symptom Variability. A Cross-sectional Study of Patients With Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00722267	E5
3256	WHO ICTRP	NCT00725309	Specialized Center of Clinically Oriented Research: Alveolar and Airway Mechanisms for COPD: Genetic Determinants: Elastin Quality and Quantity (Project 2)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00725309	E5
3257	WHO ICTRP	NCT00725673	Determination of Risk Factors for Developing Osteoporosis in COPD GOLD II Patients. A Case Control Study to Identify Possible Risk Factors for Developing Osteoporosis in COPD GOLD II Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00725673	E5
3258	WHO ICTRP	NCT00726479	Safety and Efficacy of 4-weeks Treatment of BIBW 2948 BS in Patients With Chronic Obstructive Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726479	A3
3259	WHO ICTRP	NCT00729131	Functional Implications of TNF	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729131	E5
3260	WHO ICTRP	NCT00730067	Sildenafil for COPD-associated Pulmonary Hypertension. A Randomized Double Blinded Placebo Controlled Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00730067	A3
3261	WHO ICTRP	NCT00730301	A Multi-Center, Prospective, Clinical Trial Designed to Study the Efficacy of One-Way Valve Implantation Based on a New Treatment Algorithm in Patients With Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00730301	A3
3262	WHO ICTRP	NCT00731770	TITLE: Double-Blinded, Double-Dummy, Study Comparing Fluticasone-Salmeterol to Placebo in Patients With COPD and Associated Poor Sleep or Daytime Somnolence.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00731770	A3
3263	WHO ICTRP	NCT00731822	Study HZC111348, a Repeat-Dose Study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder Versus Placebo in the Treatment of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00731822	A3
3264	WHO ICTRP	NCT00732472	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Ascending, 2-cohort, Parallel Group Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Once-daily Inhaled Doses of GSK573719 Formulated With the Excipient Magnesium Stearate in COPD Subjects for 7 Days	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00732472	A3
3265	WHO ICTRP	NCT00734266	Changes in Leukotrienes During Cardiac Surgery in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00734266	E5
3266	WHO ICTRP	NCT00736268	Telephone-based Intervention for Patients With COPD and Their Caregivers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00736268	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3267	WHO ICTRP	NCT00737698	Is the Anaerobic Quadriceps Muscle Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mediated by Reduced Muscle Concentrations of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Alpha and Delta?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00737698	E5
3268	WHO ICTRP	NCT00739648	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of MP-376 Inhalation Solution Administered for 5 Days Every 28 Days to Prevent Acute Exacerbations in High Risk COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00739648	A3
3269	WHO ICTRP	NCT00740220	Reproducibility of 6 Minute Walk Tests for Oxygen Desaturation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00740220	E5
3270	WHO ICTRP	NCT00740337	Specialized Center of Clinically Oriented Research: Alveolar and Airway Mechanisms of COPD. Airway Determinants: Innate Immune Signaling (Project 4)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00740337	E5
3271	WHO ICTRP	NCT00741767	The Impact of Salmeterol-Fluticasone on Sleep in Patients With COPD (Advair and Quality of Sleep in COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00741767	E5
3272	WHO ICTRP	NCT00741832	The Effects of a Positive Expiratory Pressure (PEP) on Dyspnea and Dynamic Hyperinflation During Exercise in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00741832	E5
3273	WHO ICTRP	NCT00742248	Double Blind, Double Dummy, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Crossover Design Clinical Trial of 12 µg (Single Dose and Repeated Doses) Formoterol Fumarate Administered Via pMDI With HFA-134a Propellant or DPI (Aerolizertm Inhaler) in Patients With Partially Reversible COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00742248	A3
3274	WHO ICTRP	NCT00744484	A 12 Week Physical Training Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-a Comparison of Water Based and Land Based Group Training	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744484	E5
3275	WHO ICTRP	NCT00744614	Use Of Capnography As Surrogate Measure Of PCO2 In Medical ICU Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744614	E5
3276	WHO ICTRP	NCT00745043	Do Beta-Blockers Affect the Use of Beta-Agonist Inhalers in COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00745043	E5
3277	WHO ICTRP	NCT00749411	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Placebo-controlled, Parallel-group, 4-week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Repeat Inhaled Doses of the Combination of GSK233705 and GW642444 Administered Once-daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00749411	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3278	WHO ICTRP	NCT00752414	Phase 1b, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MP-376 Inhalation Solution Administered for 5 Days to Chronic Bronchitis Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00752414	E5
3279	WHO ICTRP	NCT00752531	Evaluation of Home Automated Telemanagement in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00752531	E2
3280	WHO ICTRP	NCT00754546	Effects of Arformoterol on Exercise Endurance Time and Breathlessness in COPD: Cycle Ergometer vs. Treadmill	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00754546	A3
3281	WHO ICTRP	NCT00756522	Specialized Center of Clinically Oriented Research: Alveolar and Airway Mechanisms for COPD. Detection: Lung Imaging and Profiling (Project 1)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00756522	E5
3282	WHO ICTRP	NCT00757120	SCCOR: Alveolar and Airway Mechanisms for COPD Project 3: Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation and Emphysema Pathogenesis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757120	E5
3283	WHO ICTRP	NCT00758459	A 6 Week Double-Blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Assess the Tolerability/Safety and Efficacy of AZD1236as an Oral Tablet in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00758459	A3
3284	WHO ICTRP	NCT00758706	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group Multi-centre Phase IIa Study to Assess the Effects on Biomarkers in Induced Sputum, Blood and Urine of AZD1236 Administered as Oral Tablet in Moderate to Severe COPD Patients During a 6 Week Period.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00758706	A3
3285	WHO ICTRP	NCT00763035	Comparison of Dobutamine and Regadenoson Stress CMR	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00763035	A3
3286	WHO ICTRP	NCT00766415	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group Phase IIa Study to Evaluate the Histological Changes, Cellularity, Clinical Efficacy and Safety of AZD1981 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00766415	A3
3287	WHO ICTRP	NCT00772733	A Project Ensuring Quality and Cooperation in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00772733	E5
3288	WHO ICTRP	NCT00773786	A Double-Blind, Crossover Study to Assess the Effects of Nebulized Brovana Added to Tiotropium on FEV1, Hyperinflation, and Exercise Endurance Capacity in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00773786	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3289	WHO ICTRP	NCT00774176	Pennsylvania Study of Chronic Obstructive Pulmonary Exacerbations (PA-SCOPE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774176	E5
3290	WHO ICTRP	NCT00774761	A Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Crossover Trial to Assess the Systemic Exposure of Fluticasone Propionate (FP)/Formoterol Fumarate (FF) Fixed-Dose Combination in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00774761	A3
3291	WHO ICTRP	NCT00777595	A Randomized, Double Blind, Single Dose, Positive and Placebo Controlled, Crossover Study of the Effects of Inhaled Carmoterol, at the Proposed Therapeutic and Supratherapeutic Doses, on the QTc Intervals in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00777595	E5
3292	WHO ICTRP	NCT00781183	Does Pulmonary Rehabilitation Change The Self-Selected And Maximum Sustainable Walking Speed In Patients With Symptomatic Lung Disease?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00781183	E5
3293	WHO ICTRP	NCT00782210	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 Mcg [2 Actuations of 2.5 Mcg] and 10 Mcg [2 Actuations of 5 Mcg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782210	A3
3294	WHO ICTRP	NCT00782509	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5 Mcg [2 Actuations of 2.5 Mcg] and 10 Mcg [2 Actuations of 5 Mcg]) Delivered by the Respimat® Inhaler, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782509	A3
3295	WHO ICTRP	NCT00782535	EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF TREATMENT WITH SINGLE DOSES OF CHF 4226 pMDI IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Way Crossover Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782535	A3
3296	WHO ICTRP	NCT00783003	A Single Centre, Randomised, Placebo-controlled, Four-way Cross Over Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK233705 and GW642444 as Monotherapies and in Combination in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783003	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3297	WHO ICTRP	NCT00783107	Clinical Investigation of Aerosol Immunotherapy in COPD: A Phase I Placebo-Controlled Dose Escalation/Deescalation Trial of Aerosol Cyclosporine (CyIS) in Patients With Gold Stage III Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783107	E5
3298	WHO ICTRP	NCT00783250	Effect of Bronchodilators on Respiratory Mechanics in COPD Patients With Poor Reversibility	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783250	A3
3299	WHO ICTRP	NCT00783406	A Phase 2A, Double Blind (3rd Party Open), 4 Way Cross-Over, Placebo Controlled Study To Investigate The Pharmacokinetics, Safety, Toleration And Efficacy Of Single Inhaled Doses Of PF-00610355 In Moderate COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783406	A3
3300	WHO ICTRP	NCT00783991	Investigating the Impact of Mode of Administration on Item Response	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00783991	E5
3301	WHO ICTRP	NCT00784095	Outlook: An Intervention to Improve Quality of Life in Serious Illness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784095	E5
3302	WHO ICTRP	NCT00784342	Validation of PROMIS Banks With COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784342	E5
3303	WHO ICTRP	NCT00784550	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ADVAIR DISKUS (Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg Inhalation Powder) BID Plus Spiriva HandiHaler (Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg) QD Versus Spiriva QD Plus Placebo DISKUS BID	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784550	A3
3304	WHO ICTRP	NCT00785239	CryoSpray Ablation(tm)Thoracic Patient Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00785239	E5
3305	WHO ICTRP	NCT00787748	COPD and Cardiovascular Risk in the Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787748	E5
3306	WHO ICTRP	NCT00788645	The Use of a Forecasting System for Predicting Exacerbations of COPD: Effect on Symptoms and Hospitalisation and Relevance of Viral Infections	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00788645	E2
3307	WHO ICTRP	NCT00789100	Evaluation of a Home-Based Telemonitor Service	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00789100	E5
3308	WHO ICTRP	NCT00789997	TNF-alpha Antagonists for Acute Exacerbations of COPD: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00789997	A3
3309	WHO ICTRP	NCT00791505	Antibiotic Comparison Exacerbation COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00791505	A3
3310	WHO ICTRP	NCT00791518	An Evaluation of Lung Function and Symptoms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Long-Acting Bronchodilator Monotherapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00791518	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3311	WHO ICTRP	NCT00792805	A Phase III, 26-week Multicenter Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg Once Daily [od]) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00792805	A3
3312	WHO ICTRP	NCT00792974	End-of-Life Fear in Patients With End-Stage Lung Disease: Fears of Death and Dying, Wishes and Needs of Patients With Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00792974	E5
3313	WHO ICTRP	NCT00793676	G Protein Coupled Receptor (GPCR) Signature as Biomarker of Chronic Pulmonary Inflammatory Diseases and of Therapeutic Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00793676	E5
3314	WHO ICTRP	NCT00794157	A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol (150 and 300 µg Once Daily [od]) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00794157	A3
3315	WHO ICTRP	NCT00799305	Correlation of Airflow Limitation and Other Respiratory Characteristics With Radiologic Changes of Lung Structure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00799305	E5
3316	WHO ICTRP	NCT00800072	Evaluation of NOWOX: a Medical Device Developed to Record Duration of Oxygen Use and Respiration Rate in Patients Requiring Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00800072	E5
3317	WHO ICTRP	NCT00801684	Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Trosipium Inhalation Powder (TriP) Administered to Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00801684	A3
3318	WHO ICTRP	NCT00806091	Functional Proteomics of Alveolar Macrophages	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00806091	E5
3319	WHO ICTRP	NCT00807469	Acute and Chronic Inflammatory Responses Induced by Smoking in Individuals Being Susceptible and Non-Susceptible for Development of COPD: From Specific Disease Phenotyping Towards Novel Made Therapy (Study 1)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00807469	E5
3320	WHO ICTRP	NCT00807534	Measurement of Exertional Dyspnea in the Primary Care Setting in Patients With COPD, Phase 2: Sensitivity of the Step Test and Shuttle Walk to Detect Improvement in Dyspnea Following Bronchodilation in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00807534	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3321	WHO ICTRP	NCT00808288	A Phase 2b, Parallel Group, Placebo And Active Comparator Controlled Study To Investigate The Safety, Toleration And Efficacy Of 6-Week Once Daily Administration Of Inhaled PF-00610355 Dry Powder In Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00808288	A3
3322	WHO ICTRP	NCT00809120	Investigation of Clinical Tolerance, Cardio-respiratory Response and Muscle Fatigue During Electrostimulation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00809120	E5
3323	WHO ICTRP	NCT00814203	The Ohio State University COPD Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00814203	E5
3324	WHO ICTRP	NCT00816881	Application and Generalization of Flutter Mucus Clearance Device	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00816881	E2
3325	WHO ICTRP	NCT00821093	A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Parallel Group, Double Blind, Double Dummy Study to Assess the Superiority of Indacaterol (150 µg o.d.) Via a SDDPI in Patients With Moderate to Severe COPD, Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Comparator Delivered Via a DISKUS Inhaler	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00821093	A3
3326	WHO ICTRP	NCT00821418	Assessment of the Safety and the Effect on Patients With COPD of Treatment With PulseHaler™ - a Novel Device for Pulsating Positive Expiratory Pressure Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00821418	E5
3327	WHO ICTRP	NCT00823927	Alveolar Macrophage Proteomics in HIV-associated Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00823927	E5
3328	WHO ICTRP	NCT00824382	Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL Delivered by the Respimat Inhaler in Japanese Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00824382	A3
3329	WHO ICTRP	NCT00825032	Effects of Unsupported Upper Extremity Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00825032	E2
3330	WHO ICTRP	NCT00825578	Comparative Study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction to Evaluate Relative Efficacy in Patients With Non-Upper Lobe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00825578	A3
3331	WHO ICTRP	NCT00826163	Innate Immune Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826163	A3
3332	WHO ICTRP	NCT00826566	Pilot Study to Investigate the Anti-inflammatory Effects of Caffeine in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826566	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3333	WHO ICTRP	NCT00826683	Detection of Circulating Endothelial Progenitor Cells (EPCs) in Peripheral Blood From Non-small Cell Lung Cancer Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826683	A3
3334	WHO ICTRP	NCT00826748	Effect of Inhaled Steroids on Gene Expression in the Lungs of Healthy Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00826748	A3
3335	WHO ICTRP	NCT00830427	A Phase IIb Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Parallel Group Study To Investigate The Efficacy And Safety Of PF-00610355 Over 4 Weeks In Moderately Asthmatic Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00830427	E5
3336	WHO ICTRP	NCT00831220	Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00831220	E5
3337	WHO ICTRP	NCT00832611	A Study of the Effect of the ROX Percutaneous Arteriovenous Fistula System (ROX AC1) on Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00832611	A3
3338	WHO ICTRP	NCT00835289	The Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fish Oil Pilot Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00835289	A3
3339	WHO ICTRP	NCT00836108	Unsupported Arm Exercise and Breathing Strategy in Patients With Chronic	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00836108	E5
3340	WHO ICTRP	NCT00837629	An Open-label Non-interventional Evaluation of Efficacy of Symbicort® Forte Turbuhaler 320/9 µg (Budesonide / Formoterol) and Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5 µg (Budesonide / Formoterol) in Functional Status Improvement of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00837629	E5
3341	WHO ICTRP	NCT00839735	Trefoil Peptides in Lung Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00839735	E5
3342	WHO ICTRP	NCT00840892	Randomized Controlled Trial to Establish the (Cost-)Effectiveness of an Interdisciplinary Community-Based COPD Management Program Relative to Usual Care.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00840892	E2
3343	WHO ICTRP	NCT00843271	Endothelial Dysfunction, Biomarkers, and Lung Function (MESA LUNG)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00843271	E5
3344	WHO ICTRP	NCT00844116	Efficacy of "On Line" Telematic Spirometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00844116	E5
3345	WHO ICTRP	NCT00845728	Comparison of Indacaterol and Tiotropium on Lung Function and Related Outcomes in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845728	A3
3346	WHO ICTRP	NCT00846287	Assessment of Arformoterol for COPD Using Hyperpolarized 3He MRI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846287	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3347	WHO ICTRP	NCT00846573	Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging for Pulmonary Disorders	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846573	E5
3348	WHO ICTRP	NCT00846586	A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846586	A3
3349	WHO ICTRP	NCT00846911	AVANTI - Avelox® in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00846911	E5
3350	WHO ICTRP	NCT00848406	An Observational Study to Obtain Normal Values of Inflammatory Variables in Induced Sputum, Exhaled Breath, and Bronchial Biopsies From Healthy Smoking and Non-smoking Individuals	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00848406	E5
3351	WHO ICTRP	NCT00849433	Effects of Smoking on Airway Remodeling and Phenotypic Changes of the Airway Epithelium in Asthma and COPD: Strategies to Restore the Epithelial Barrier, Repair and Steroid Sensitivity.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00849433	E5
3352	WHO ICTRP	NCT00849836	The Study for The Identification of Novel Biomarkers in Chronic Airway Inflammatory Disorders	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00849836	E5
3353	WHO ICTRP	NCT00850863	Acute and Chronic Inflammatory Responses Induced by Smoking in Individuals Being Susceptible and Non-Susceptible for Development of COPD: From Specific Disease Phenotyping Towards Novel Therapy (Study 2).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00850863	E5
3354	WHO ICTRP	NCT00851214	Assessments of Early Hemodynamics in Emergency Department Patients and Evaluation of Trends and Variability in Prediction of Life-saving Interventions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851214	E5
3355	WHO ICTRP	NCT00851370	Exploratory Study of Xolair (Omalizumab) to Improve Outcomes in Patients With COPD and Elevated IgE Levels, and Positive RAST or Skin Prick Tests	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851370	A3
3356	WHO ICTRP	NCT00851695	Vitamin D in Obstructive Lung Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00851695	E5
3357	WHO ICTRP	NCT00852020	Safety, Tolerance and Efficacy of an Oral Nutritional Supplement in CHF and COPD Patients. A Randomised, Double-blind and Controlled Pilot Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00852020	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3358	WHO ICTRP	NCT00857038	Doxycycline and Airway Inflammation in COPD: A Randomised Placebo Controlled Trial Studying the Effects of Doxycycline on Airway Inflammation in Patients With Moderate and Severe Stable COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00857038	A3
3359	WHO ICTRP	NCT00857766	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 16-Week Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS® 250/50mcg BID and Placebo on Arterial Stiffness in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00857766	A3
3360	WHO ICTRP	NCT00858520	Serum, Plasma, DNA and Tissue Bank of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Cancer and Smoking Controls.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00858520	E5
3361	WHO ICTRP	NCT00860938	Predictor for an Additional Benefit of Inhaled Corticosteroid in Patients Treated With Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00860938	A3
3362	WHO ICTRP	NCT00862641	A Phase 4, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Tolerance of Regadenoson in Subjects With Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00862641	A3
3363	WHO ICTRP	NCT00863421	Prevalence, Incidence and Clinical Characteristics of Sleep Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00863421	E5
3364	WHO ICTRP	NCT00863616	Self-Administered High Frequency Chest Wall Oscillation Technique for Mucus Clearance in COPD: An Exploratory Pilot Project Using the SMARTVEST Device	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00863616	E5
3365	WHO ICTRP	NCT00864786	A Double Blind (3rd Party Open), Randomised, Placebo Controlled, Dose Escalating Study To Investigate The Safety, Toleration, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Multiple Inhaled Doses Of PF-03635659 In Healthy Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864786	E5
3366	WHO ICTRP	NCT00864812	A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase 4 Study for the Comparison of Efficacy of Tiotropium Plus Salmeterol/ Fluticasone Propionate Compared With Tiotropium Alone in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864812	A3
3367	WHO ICTRP	NCT00864994	COPD: Transition of Systemic Inflammation Into Multiorgan Pathology (Study 3). (De Effecten Van Ontsteking op Skeletspieren Bij COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864994	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3368	WHO ICTRP	NCT00866515	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, 2-way Crossover Drug Interaction Study to Investigate the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects Following Co-administration of GW642444M With Ketoconazole	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00866515	E5
3369	WHO ICTRP	NCT00868231	Efficacy of Acclidinium Bromide Administered in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00868231	A3
3370	WHO ICTRP	NCT00869544	Pneumocystis in Pathogenesis of HIV-associated Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00869544	E5
3371	WHO ICTRP	NCT00870246	Influence of Diaphragmatic Mobility on the Exercise Capacity and Dyspnoea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870246	E5
3372	WHO ICTRP	NCT00870857	Prevalence and Pathogenesis of Lung Disease in a Large HIV Cohort-coordinating Center	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870857	E5
3373	WHO ICTRP	NCT00870896	The Effects of Tiotropium on the Cough Reflex in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00870896	E5
3374	WHO ICTRP	NCT00871182	A Randomized, Double-blind, Single Dose, Four-period, Six-treatment, Placebo-controlled, Balanced, Incomplete Block, Cross-over, Study of Four Doses of Inhaled PT001 in Patients With Mild to Moderate COPD, Compared to Open Label Tiotropium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871182	A3
3375	WHO ICTRP	NCT00871637	Airway Macrophages and Sputum Milieu in Adult Subjects With Airflow Obstruction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871637	E5
3376	WHO ICTRP	NCT00871962	Long-term Oxygen Treatment (LTOT) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Factors Influencing Survival: Survival Factors in COPD Treated by Long-term Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00871962	E5
3377	WHO ICTRP	NCT00874497	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of 50 mg Tetomilast Administered as Oral Tablets in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00874497	A3
3378	WHO ICTRP	NCT00874965	Study of the Benefits of Lower Limb Electrostimulation Training on Muscular Parameters and Minute Ventilation During Exercise in Severe and Deconditioned COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00874965	E5
3379	WHO ICTRP	NCT00875719	Comparing Effectiveness of Oxygen Supplementation From a Portable Concentrator and a Liquid Oxygen Source During Walking Test in COPD Patients With Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00875719	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3380	WHO ICTRP	NCT00876577	VICTOR - Avelox® i.v. in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00876577	E5
3381	WHO ICTRP	NCT00876694	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Efficacy of Indacaterol (300 µg o.d.) Using Salmeterol (50 µg b.i.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00876694	A3
3382	WHO ICTRP	NCT00877084	Exacerbation and Training - Study; a Randomized Controlled Study of the Effect of Resistance Training in Acute Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00877084	E5
3383	WHO ICTRP	NCT00877383	A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00877383	A3
3384	WHO ICTRP	NCT00878475	Quantitative Capnometry and Nt-proBNP in Differentiating of Acute Dyspnea in Pre-Hospital Emergency Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00878475	E5
3385	WHO ICTRP	NCT00879008	SYMPROVE III: Health Services Research Study for Treatment of the Moderate and Severe AECB	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879008	E5
3386	WHO ICTRP	NCT00879281	Action Plan to Enhance Self-management and Early Detection of Exacerbations in COPD Patients; A Multicenter RCT (ACZiE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879281	E2
3387	WHO ICTRP	NCT00880490	A Randomized, Double-blind, Five-period, Placebo and Active-controlled, Cross-over, Multi-centre, Study Evaluating Single Administration of Three Doses of Inhaled PT005 in Patients With Moderate-to-Severe COPD, Compared to Open- Label Marketed Formoterol (FORADIL® AEROLIZER®) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880490	A3
3388	WHO ICTRP	NCT00880724	European Post Market Study: A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Performance of the IBV Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880724	E5
3389	WHO ICTRP	NCT00883584	A Phase IIa, Proof of Concept Study to Evaluate the Reduction in Inflammatory Biomarkers and Assess Airway Function Following Administration of IMD-1041 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00883584	A3
3390	WHO ICTRP	NCT00883701	Granzymes and Perforin at the Onset of COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00883701	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3391	WHO ICTRP	NCT00884299	Nutritional Enhancement in COPD: Randomized, Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00884299	E2
3392	WHO ICTRP	NCT00884962	A Dose Ranging Study of the Aeris Polymeric Lung Volume Reduction (PLVR) System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00884962	E5
3393	WHO ICTRP	NCT00884975	Exacerbations and Health Related Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CRECOPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00884975	E5
3394	WHO ICTRP	NCT00886639	Effect Of Oxygen-Supply On The 6-Minute-Walking-Distance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) GOLD Stage III/IV Before And After A Multimodal Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00886639	E5
3395	WHO ICTRP	NCT00887705	Activities of Daily Living (ADL)-Training for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00887705	E5
3396	WHO ICTRP	NCT00888342	A Study of Changes in Blood Gases, Disturbance of Breath During Sleep and Cardiovascular Co-morbidity in Patients With COPD in Different Stages of the Disease, and the Effect of Alcohol, Supplementary Oxygen and Zopiclone on These Changes.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00888342	E2
3397	WHO ICTRP	NCT00889447	Screening Evaluation for Studies of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00889447	E5
3398	WHO ICTRP	NCT00889837	Pulmonary Safety of Staccato® Loxapine for Inhalation in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00889837	E5
3399	WHO ICTRP	NCT00890136	COPd and Domestic Endotoxin (CODE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00890136	E5
3400	WHO ICTRP	NCT00891462	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide at Two Dose Levels (200 µg Twice Daily, 400 µg Twice Daily) vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00891462	A3
3401	WHO ICTRP	NCT00893009	The Effect on Small Airways of Addition of Theophylline as Inducer of Histone Deacetylase Activity for Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Treated With Inhaled Steroids and Long Acting Beta Agonists	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00893009	E5
3402	WHO ICTRP	NCT00893685	Elderly Friendly Alarm Handling and Monitoring (DREAMING)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00893685	E2
3403	WHO ICTRP	NCT00894426	Prospective, Observational, Multi-center, Non-interventional Study to Assess Patients Perception in SYmptoms Related to Morning Activity Based on Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00894426	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3404	WHO ICTRP	NCT00896584	May Pulseoximetry During Physical Exercise Predict Hypoxemia in COPD Patients During Air Travel?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00896584	E5
3405	WHO ICTRP	NCT00898859	Role of ADAMs in Epithelial Dysregulation in COPD. Differences Between From Non-Smokers, Healthy Smokers and Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00898859	E5
3406	WHO ICTRP	NCT00900731	A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Parallel-group, Blinded, Double-dummy Study to Compare the Efficacy and Safety of Indacaterol (150 µg Once Daily [od]) Delivered Via a Single Dose Dry Powder Inhaler (SDDPI) With Tiotropium (18 µg od) Delivered Via a HandiHaler®, in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00900731	A3
3407	WHO ICTRP	NCT00903955	SCCOR in Host Factors in Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00903955	E5
3408	WHO ICTRP	NCT00904384	Prevalencia, Factores de Riesgo y características patogénicas Diferenciales de EPOC y Enfisema en Pacientes Con infección VIH.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00904384	E5
3409	WHO ICTRP	NCT00908362	Investigator Initiated, Placebo Controlled, Randomized Pilot Trial on the Influence of Fluticasone and Salmeterol on Airway Dendritic Cells (DCs) in Smokers With COPD Stage GOLD 0 or 1.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00908362	E5
3410	WHO ICTRP	NCT00908765	Effects of Aerobe Interval Training and Moderate Continuous Training in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00908765	E5
3411	WHO ICTRP	NCT00909779	A Large Simple Safety Study of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00909779	A3
3412	WHO ICTRP	NCT00911651	Open, Randomized, Two-Way Crossover, Pilot Study to Assess the Effect of Salbutamol in Comparison With Ipratropium Bromide on Central and Peripheral Airway Dimensions in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00911651	A3
3413	WHO ICTRP	NCT00911794	Pulmonary Therapy and Supplemental Written Disclosure Therapy for Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00911794	E2
3414	WHO ICTRP	NCT00914264	The Continuous Positive Airway Pressure Effects on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Obstructive Sleep Apnea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914264	A3
3415	WHO ICTRP	NCT00914433	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability, the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single-ascending and Repeated Doses of Inhaled TPI 1100 in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914433	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3416	WHO ICTRP	NCT00914810	Effect of Supplemental Vitamin D on Skeletal Muscle Function in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00914810	A3
3417	WHO ICTRP	NCT00916799	VISN 23 COPD Case Management Using Home Telehealth Equipment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00916799	E5
3418	WHO ICTRP	NCT00917150	A Phase 2, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-arm, Dose-comparison Trial of OPC-6535 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00917150	A3
3419	WHO ICTRP	NCT00918905	KOL-Fyn - an Explorative Study With Telemedicine in COPD Patients at Home	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00918905	E5
3420	WHO ICTRP	NCT00920127	An Investigation of the Safety and Efficacy of Oral AKL1 in Patients Diagnosed With Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920127	A3
3421	WHO ICTRP	NCT00920348	The Canadian Cohort Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920348	E5
3422	WHO ICTRP	NCT00920660	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-way Crossover Study to Assess the Effects of Single Oral Doses of SRT2104 and Prednisolone on Biomarkers in Blood in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920660	E5
3423	WHO ICTRP	NCT00921921	Does Extra-fine HFA-BDP Suppress Small Airways Inflammation in COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00921921	A3
3424	WHO ICTRP	NCT00922051	Acute Effects of Acu-TENS on FEV1 and Blood β -Endorphin Level in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922051	E2
3425	WHO ICTRP	NCT00922545	Evaluation of a Combined Strategy Addressed to Practitioners and COPD Patients: Information Feed-back and Health Education, to Improve Clinical Control and Quality of Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922545	E5
3426	WHO ICTRP	NCT00925171	The Effects of Maintenance Schedules Following Pulmonary Rehabilitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00925171	A3
3427	WHO ICTRP	NCT00928746	ATROVENT HFA Actuation Indicator Open-Label Study in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00928746	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3428	WHO ICTRP	NCT00929110	A 52-week Treatment, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, With Open-label Tiotropium, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929110	A3
3429	WHO ICTRP	NCT00929708	A 4-week, Phase-II, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Parallel-group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Tolerability/Safety of Inhaled AZD3199 Once Daily Compared to 9 µg Formoterol Bid and Placebo in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929708	A3
3430	WHO ICTRP	NCT00929734	Effect of ROsuvastatin Therapy on Peripheral Vasodilator Function, Inflammatory Markers and Pulmonary Function in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929734	A3
3431	WHO ICTRP	NCT00929851	a 48-week, Double Blind, Randomized, Multinational, Multicentre, "Fixed Combination" Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Versus Formoterol in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929851	A3
3432	WHO ICTRP	NCT00931385	Characterisation of 24-hour FEV1-time Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00931385	A3
3433	WHO ICTRP	NCT00932646	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Foradil in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932646	A3
3434	WHO ICTRP	NCT00932711	Limited Intervention in Low Risk(Tier 3) COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932711	E2
3435	WHO ICTRP	NCT00932802	GIANT - Greatest International Antiinfective Trial With Avelox®	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932802	E5
3436	WHO ICTRP	NCT00935181	Respiratory Muscle Stretching in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Submitted a Pulmonary Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00935181	A3
3437	WHO ICTRP	NCT00939146	Outlook: An Intervention to Improve Quality of Life in Serious Illness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00939146	E5
3438	WHO ICTRP	NCT00939211	A Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Randomised, Multi-centre, 5-way Cross-over, Single-dose Study to Investigate the Local and Systemic Effects of Inhaled AZD9164 Compared to Tiotropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00939211	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3439	WHO ICTRP	NCT00944437	Noninvasive Ventilation For Postoperative Acute Respiratory Failure: Comparison of Conventional Helmet With a Novel Full-Face Mask.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00944437	E5
3440	WHO ICTRP	NCT00948623	Physical Activity Counseling During Pulmonary Rehabilitation: Does it Improve Daily Physical Activity Levels	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00948623	E2
3441	WHO ICTRP	NCT00949975	A 12-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Dose Range Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AZD9668 Administered Orally at 3 Dose Levels to Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment With Tiotropium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00949975	A3
3442	WHO ICTRP	NCT00950807	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 Administered Once- and Twice-Daily in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00950807	A3
3443	WHO ICTRP	NCT00951782	Deep High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Smoking Cessation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00951782	A3
3444	WHO ICTRP	NCT00952861	Antibiotic Treatment of Patients Admitted to Hospital With Acute Exacerbation of COPD. Effect of 1 Day of Antibiotic Therapy Compared to 6 Days of Therapy in Patients Who Are Stable After 24 Hours	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952861	A3
3445	WHO ICTRP	NCT00958919	The Role of Endorphins in the Perception of Dyspnea With Resistive Loading in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00958919	E5
3446	WHO ICTRP	NCT00959855	Long-term Evaluation of Activity and Health Status Pre and Post Pulmonary Rehabilitation - A Multi-Centred Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959855	E2
3447	WHO ICTRP	NCT00961038	Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability, the Pulmonary Deposition and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD II - III), Following Inhalation of Ciprofloxacin PulmoSphere® Inhalation Powder	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00961038	E5
3448	WHO ICTRP	NCT00962078	Effects of a Complex Pulmonary Rehabilitation Program on Patients With End Stage Lung Diseases Undergoing Evaluation for Lung Transplantation (Pre-LTx)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962078	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3449	WHO ICTRP	NCT00962455	Feedback Reports and E-learning to Support Spirometry Test Performance in Dutch Family Practices	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962455	A3
3450	WHO ICTRP	NCT00962468	The European Quality of Care Pathways Study: The Impact of a Care Pathway for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) : an International Cluster Randomized Controlled Trial."	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962468	E2
3451	WHO ICTRP	NCT00962481	A Double-blind, Placebo Controlled, Randomized, Cross-over, Phase IIa Study to Evaluate the Effect of Bimosiamose on Ozone Induced Sputum Neutrophilia in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00962481	A3
3452	WHO ICTRP	NCT00964405	Phase I Study of GSK233705 - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, 2-parts Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Repeat Inhaled Doses of GSK233705 From a Novel Dry Powder Device in Healthy Japanese Male Subjects -	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00964405	E5
3453	WHO ICTRP	NCT00965029	Spirometry in Mechanically Ventilated COPD Patients: Correlation of Lung Function Tests to Successful Weaning From Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00965029	E5
3454	WHO ICTRP	NCT00966459	Computed Tomography (CT) and Lung Function Data Collection for Computational Fluid Dynamics (CFD) in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00966459	E5
3455	WHO ICTRP	NCT00969605	Adaptive Support Ventilation for Faster Weaning in COPD: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969605	A3
3456	WHO ICTRP	NCT00969904	Double Blind, Randomized, Placebo-controlled, Two-way Crossover, Pilot Study to Assess the Effect of High Dose N-acetylcysteine on Small Airways and on Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969904	A3
3457	WHO ICTRP	NCT00970268	A Long-term, Randomized, Double-blind Extension Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Acclidinium Bromide at Two Dose Levels When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00970268	A3
3458	WHO ICTRP	NCT00971490	Effects of a 4-week Acu-Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (Acu-TENS) Program on Subjects With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00971490	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3459	WHO ICTRP	NCT00972140	A 3-month, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Multinational, Multicenter, 2-arm Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Formoterol-HFA pMDI 12µg Twice Daily and Formoterol-DPI 12µg Twice Daily, in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972140	A3
3460	WHO ICTRP	NCT00972868	Use of a Novel Unidirectional Face Mask During Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972868	E5
3461	WHO ICTRP	NCT00974064	The Natural History of Gene Expression in Lung Cells of Non-Smokers, Smokers, and Ex-Smokers in Health and Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974064	E5
3462	WHO ICTRP	NCT00974142	A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Protocol of Oral Cyclosporine in Patients With Advanced Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974142	A3
3463	WHO ICTRP	NCT00974220	Effect of Inhaled Nebulized Fentanyl on Exertional Dyspnea and Exercise Tolerance in Patients With Moderate-to-severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974220	E5
3464	WHO ICTRP	NCT00974246	The Effect of Advair Diskus Treatment on Depression in Nursing Home Residents With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974246	A3
3465	WHO ICTRP	NCT00974805	An Investigation Into the Mechanisms of Action of a Combined Long Acting Beta Agonist/Inhaled Corticosteroid (Seretide 500 Accuhaler) on the Bacterial Colonisation, Immunology and Inflammation of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00974805	A3
3466	WHO ICTRP	NCT00975403	Pathophysiological Mechanisms of Dyspnea and Activity-Limitation in Mild COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00975403	E5
3467	WHO ICTRP	NCT00976144	A Single Centre, Randomised, Placebo-controlled, Four-way Crossover Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Inhaled Doses of GSK573719 and GW642444 as Monotherapies and Concurrently in Healthy Japanese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00976144	E5
3468	WHO ICTRP	NCT00978744	Evaluation of a Regional Electronic Health Information Exchange's Clinical Health Record	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00978744	E5
3469	WHO ICTRP	NCT00981851	A Hazardous Combination of Cigarette Smoking and Bronchodilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00981851	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3470	WHO ICTRP	NCT00981994	Development, Implementation, and Evaluation of Novel Strategies to Reduce Inappropriate Antimicrobial Use in Community and Healthcare Settings	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00981994	E5
3471	WHO ICTRP	NCT00982384	Comprehensive Disease Management Program in COPD Patients in the Community: Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00982384	E2
3472	WHO ICTRP	NCT00982891	Palliation of Dyspnea in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Understanding Patients' and Caregivers' Experiences of Opioid Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00982891	A3
3473	WHO ICTRP	NCT00984659	Validation of a New Shortness of Breath With Daily Activities Questionnaire in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00984659	A3
3474	WHO ICTRP	NCT00984906	Inspiratory Flow Parameters and Device Handling With Empty Device-metered Dry Powder Inhalers, Easyhaler and Turbuhaler; an Open, Randomised, Multi Centre Study in Patients With Asthma or COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00984906	E5
3475	WHO ICTRP	NCT00985244	Influence of Macrolide Maintenance Therapy and Bacterial Colonisation on Exacerbation Frequency and Progression of COPD, a Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00985244	E2
3476	WHO ICTRP	NCT00989456	Structured Patient Education in Combination With Physical Exercise as Part of the Integrated Care to Chronically Ill Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Heart Failure and Stroke. A Randomized Controlled Intervention Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00989456	E2
3477	WHO ICTRP	NCT00990119	Vapotherm High Flow Therapy Via Nasal Cannula to Treat Respiratory Insufficiency in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00990119	E5
3478	WHO ICTRP	NCT00990132	Randomised Controlled Trial of Home Mechanical Ventilation in Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Post Acute Hypercapnic Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00990132	A3
3479	WHO ICTRP	NCT00992498	Effectiveness of Rehabilitation in COPD Outpatients With Comorbidities	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00992498	E5
3480	WHO ICTRP	NCT00992680	A Prospective, Randomized, Multicenter, Open Label, Pilot Study to Evaluate the ROX Anastomotic Coupler System in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00992680	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3481	WHO ICTRP	NCT00993707	A Phase 2a, Ascending Dose, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of CTX-100 (Formerly ETX-100) Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00993707	A3
3482	WHO ICTRP	NCT00994552	A Pilot Study: Comparing Physiological Parameters and Outcome Variables Using Pressure Support Ventilation Versus Pressure Controlled Ventilation in Patients With Chronic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994552	A3
3483	WHO ICTRP	NCT00994604	The Effects of Broccoli Sprout Extract on Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994604	E5
3484	WHO ICTRP	NCT00995475	A Proof of Concept Study to Evaluate the Dose Response for the Systemic Benefit Risk Ratio of Inhaled Fluticasone Propionate in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00995475	A3
3485	WHO ICTRP	NCT00995852	Unilateral vs. Bilateral IBV Placement	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00995852	A3
3486	WHO ICTRP	NCT00996697	A Proof Of Concept Study To Evaluate Tiotropium as Add-on Therapy to Inhaled Budesonide/Formoterol Combination in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00996697	A3
3487	WHO ICTRP	NCT00999024	Reflectometric Measurement of Retinal Oxygen Saturation in Patients With COPD Grade IV and Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00999024	E5
3488	WHO ICTRP	NCT01001494	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide at Two Dose Levels vs Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01001494	A3
3489	WHO ICTRP	NCT01006135	Spiriva Observational Study Measuring Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Routine Medical Practice in Central & Eastern European Region	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006135	E5
3490	WHO ICTRP	NCT01006200	Factors to Obstructive Granulation Tissue Formation After Ultraflex Stenting in Benign Tracheal Narrowing	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01006200	E5
3491	WHO ICTRP	NCT01007734	Factors Determining Quality of Life Related to Respiratory Status According to Gender of COPD Patients Followed by a Pneumologist	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01007734	E5
3492	WHO ICTRP	NCT01007903	Tai Chi Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01007903	E5
3493	WHO ICTRP	NCT01009099	Reducing Dynamic Hyperinflation Through Breathing Retraining	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009099	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3494	WHO ICTRP	NCT01009424	A Multi-center, Placebo-controlled, Double Blind Multiple-ascending Dose Study in a Leapfrog Design to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of RO5024118 Following Repeated Inhalation in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009424	E5
3495	WHO ICTRP	NCT01009463	HZC102871: A 52-week Efficacy and Safety Study to Compare the Effect of Three Dosage Strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder With GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009463	A3
3496	WHO ICTRP	NCT01010178	Combination of Approved Drug in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01010178	A3
3497	WHO ICTRP	NCT01013142	A Phase I Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MN-221 When Administered Intravenously to Subjects With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013142	E5
3498	WHO ICTRP	NCT01013922	A Descriptive Study to Explore Certain Characteristics of Patients at Risk for COPD in a Primary Care Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013922	E5
3499	WHO ICTRP	NCT01013948	Prevalence of Chronic Airway Onstruction in a Subject Population With a History of Cigarette Smoking in a Primary Care Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013948	E5
3500	WHO ICTRP	NCT01013974	Phase I Study of GSK573719 -A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Ascending, Single and Repeat Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Inhaled Dose of GSK573719 From a Novel Dry Powder Device in Healthy Japanese Male Subjects -	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01013974	E1
3501	WHO ICTRP	NCT01014884	Coventry Outcomes Study of Seniors: A Dual-arm, Controlled, Randomized, Comparative Effectiveness Study to Evaluate the Effect of a Multidisciplinary Team's Intervention Versus Usual Care on the Incidence of Nonelective Hospitalizations in a Medicare Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014884	E2
3502	WHO ICTRP	NCT01016587	Symptom Clusters and Immune Markers in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01016587	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3503	WHO ICTRP	NCT01016951	A Phase I, Multi Centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of AZD9164 Given Once Daily as Inhaled Formulation Via Turbuhaler for 13 Days in Healthy Male and Female Subjects and in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01016951	E5
3504	WHO ICTRP	NCT01017952	HZC102970: A 52-week Efficacy and Safety Study to Compare the Effect of Three Dosage Strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder With GW642444 on the Annual Rate of Exacerbations in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01017952	A3
3505	WHO ICTRP	NCT01019538	COPD and Air Travel: Oxygen Equipment and Pre-flight Titration of Supplemental Oxygen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01019538	E5
3506	WHO ICTRP	NCT01019694	Patient Acceptability of Ipratropium Bromide/Albuterol Delivered by the Respimat® Inhaler in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01019694	A3
3507	WHO ICTRP	NCT01020344	Randomized Controlled Trial on the Cardiovascular Effects of Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01020344	E2
3508	WHO ICTRP	NCT01021202	Early vs. Late Percutaneous Dilation Tracheostomy in Mechanically Ventilated Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01021202	E5
3509	WHO ICTRP	NCT01021891	A Phase 1b, Single-Dose, Open-Label, Parallel, Controlled Pharmacology Trial of Inhaled Technosphere®/Insulin in Non-Diabetic Subjects With COPD Versus Matched Non-Diabetic Subjects Without COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01021891	E5
3510	WHO ICTRP	NCT01023516	A 12-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multinational, Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 60mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily to Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Treatment With Budesonide/Formoterol	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01023516	A3
3511	WHO ICTRP	NCT01026207	Validation of a Portable Monitoring Device for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01026207	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3512	WHO ICTRP	NCT01027338	Tai Chi Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01027338	E5
3513	WHO ICTRP	NCT01030965	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-daily Over 28 Days in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01030965	A3
3514	WHO ICTRP	NCT01033175	The Clinical Impact of Anemia of Chronic Disease on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033175	E5
3515	WHO ICTRP	NCT01033266	Effect of Nasal CPAP on Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Overlap Syndrome	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033266	E2
3516	WHO ICTRP	NCT01033487	A Phase 2A, Double Blind, Placebo-Controlled, Single Dose, 5-Way Crossover Study Assessing The Pharmacodynamic, Pharmacokinetic And Safety Profiles Of Oral Inhaled PF-03635659 In Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033487	A3
3517	WHO ICTRP	NCT01033669	A Randomized Cross-Over Study Investigating The Inhalation Profiles Of Four Dry Powder Inhalation Devices In Subjects With Asthma And Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033669	A3
3518	WHO ICTRP	NCT01033799	Effect of the Consumption of a Fermented Milk on Common Infections in Shift-workers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01033799	E5
3519	WHO ICTRP	NCT01034982	A Phase I Open-label, Single-centre, Two Cohort Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability After Oral Administration of AZD9668 Free Base Dosed as a Suspension Compared to AZD9669 Tosylate Salt Dosed as a Tablet	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01034982	E5
3520	WHO ICTRP	NCT01035411	An Open-label, Single-centre, 3-way Single Dose Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability After Oral Administration of a Tablet Variant of AZD9668 Compared to AZD9668 Tablets and to Further Investigate the Safety and Tolerability of AZD9668 in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01035411	E5
3521	WHO ICTRP	NCT01036763	Assessment of COPD Therapy From the Physicians Perspective Using Tiotropium as an Example	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01036763	E5
3522	WHO ICTRP	NCT01037387	Effect of the Noninvasive Mechanical Ventilation on the Daily Physical Activity and the Inflammatory Biomarkers in Stable Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01037387	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3523	WHO ICTRP	NCT01039675	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of GSK573719 and GW642444 in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01039675	A3
3524	WHO ICTRP	NCT01041586	US Pilot Safety and Feasibility Study of Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) for Lung Volume Reduction in Patients With Heterogeneous Emphysema With Upper Lobe Predominance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01041586	E2
3525	WHO ICTRP	NCT01042080	Effect of Mechanical Ventilation With NAVA and PSV on Inspiratory Muscle Workload and Synchrony in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01042080	E5
3526	WHO ICTRP	NCT01043601	A Phase IIb, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-dose, Four-period, Cross-over Study of Two Doses of Formoterol Fumarate MDI (PT005; 7.2 and 9.6 µg Ex-actuator), Administered Twice Daily for 1 Week in Patients With Moderate to Very Severe COPD, Compared to Open Label Marketed Formoterol Fumarate Inhalation Powder (Foradil® Aerolizer®, 12 µg) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043601	A3
3527	WHO ICTRP	NCT01044290	Outlook: An Intervention to Improve Quality of Life in Serious Illness Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044290	E5
3528	WHO ICTRP	NCT01044459	A Long-Term, Randomized, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Aclidinium Bromide At Two Dosage Levels When Administered to Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044459	A3
3529	WHO ICTRP	NCT01044628	Multi-Center Randomized Placebo-controlled Trial of Nocturnal Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The International Nocturnal Oxygen (INOX) Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044628	E2
3530	WHO ICTRP	NCT01044927	Phase 3 Clinical Trial Studying the Efficacy of a Proactive Integrated Approach to Care in Patients With Advanced COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01044927	A3
3531	WHO ICTRP	NCT01045161	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of 2 Doses of Aclidinium Bromide Compared With Placebo for 12 Weeks in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Followed by a 40-Week Evaluation of the Higher Aclidinium Bromide Dose	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01045161	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3532	WHO ICTRP	NCT01045213	Phase 3 Study of the Efficacy of Proactive Integrated Care in Advanced COPD Patients Located in Areas With High COPD-related Mortality	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01045213	A3
3533	WHO ICTRP	NCT01046825	Mature B-Cell Lymphoma And Leukemia Study III	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01046825	E5
3534	WHO ICTRP	NCT01047553	An Open Phase III, Multi-centre 52-week, Parallel-group Study Evaluating the Safety and Efficacy of Formoterol 18 µg Daily Dose Compared With Standard COPD Treatment, in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01047553	A3
3535	WHO ICTRP	NCT01048333	A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind (Double-dummy Technique), Crossover, Multi-centre Study, to Evaluate Onset of Effect in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With Formoterol Turbuhaler® 9 µg, Compared With Serevent® Diskus® 50 µg.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01048333	A3
3536	WHO ICTRP	NCT01049360	Efficacy and Safety Study of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo All Administered Twice Daily (BID) to Patients With Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01049360	A3
3537	WHO ICTRP	NCT01050465	MedlinePlus Health Prescriptions: Developing a Pragmatic Approach for Clinic Use	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01050465	E2
3538	WHO ICTRP	NCT01051258	A Study of the AeriSeal System for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01051258	A3
3539	WHO ICTRP	NCT01052298	Randomized, Single-blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability, the Pulmonary Deposition and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Patients With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD I - II), Following Inhalation of Ciprofloxacin PulmoSphere Inhalation Powder.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01052298	E5
3540	WHO ICTRP	NCT01053988	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Placebo in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01053988	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3541	WHO ICTRP	NCT01054170	A 12-week, Phase II, Double-blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Effect of 60mg AZD9668 Administered Orally Twice Daily on Structural Changes in the Airways by Multi-Slice Computed Tomography in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01054170	A3
3542	WHO ICTRP	NCT01054885	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Placebo in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01054885	A3
3543	WHO ICTRP	NCT01055405	Phase IV Study on the Effects of Sildenafil in Combination With Pulmonary Rehabilitation Program on Exercise Tolerance in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01055405	A3
3544	WHO ICTRP	NCT01056081	Inspiratory Muscle Training for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing a Pulmonary Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01056081	A3
3545	WHO ICTRP	NCT01057797	Nurse Managed Upper Body Strength Training in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01057797	A3
3546	WHO ICTRP	NCT01058213	Nurse Managed Sequential Resistance Then Aerobic Training in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058213	A3
3547	WHO ICTRP	NCT01058486	Multicomponent Intervention to Decrease COPD-related Hospitalizations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058486	A3
3548	WHO ICTRP	NCT01058499	Mindfulness Based Stress Reduction in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01058499	E5
3549	WHO ICTRP	NCT01061671	Prospective Randomized Placebo-Controlled Trial of Simvastatin in the Prevention of COPD Exacerbations (STATCOPE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01061671	A3
3550	WHO ICTRP	NCT01061970	Efficacy and Safety of Fispemifene in the Treatment of Hypogonadal Men With Chronic Obstructive Pulmonary Disease That Are on Oral Glucocorticoid Therapy: A 4-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01061970	A3
3551	WHO ICTRP	NCT01067248	Patho-physiology of Osteoporosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01067248	E5
3552	WHO ICTRP	NCT01068145	Randomized, Double-Blind, Multiple-Dose, Placebo-Controlled, Incomplete Crossover, Two-Part Study to Evaluate the Dose Response of SCH 527123 on Sputum Neutrophilia Following Ozone Challenge in Healthy Subjects and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068145	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3553	WHO ICTRP	NCT01068184	A Phase I, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Part Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Oral Doses of AZD6553 in Healthy Volunteers (Parts A and B) and Patients (Part C) With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068184	E5
3554	WHO ICTRP	NCT01068600	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068600	A3
3555	WHO ICTRP	NCT01068613	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Three Period Incomplete Cross-over Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Multiple Daily Doses of QAX028 as Compared to Tiotropium Bromide (Positive Control) and Placebo in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01068613	A3
3556	WHO ICTRP	NCT01069289	A Phase III, 12-week, Double-blind, Randomised, Parallel-group, Active-controlled, Multinational, Efficacy and Safety Study of Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg 2 Inhalations Bid Compared to Oxis® Turbuhaler 4.5 µg 2 Inhalations Bid in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01069289	A3
3557	WHO ICTRP	NCT01070784	An Open-label Phase III, Multi-centre 52-week , Parallel-group Study Evaluating the Safety and Efficacy of Symbicort Turbuhaler 320/9 Twice Daily Compared With Standard Treatment in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01070784	A3
3558	WHO ICTRP	NCT01071161	Phase III (c) The Effect of Azithromycin in Patients With COPD and Chronic Productive Cough	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01071161	A3
3559	WHO ICTRP	NCT01072149	A Three-way Incomplete Block Crossover Study to Investigate the 24-hour Pulmonary Function of Three Dosage Strengths of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder vs. Placebo, in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072149	A3
3560	WHO ICTRP	NCT01072292	Nurse Managed Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072292	E5
3561	WHO ICTRP	NCT01072396	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 6-week, Crossover Study to Examine the Effects of Tiotropium (Spiriva® HandiHaler®, 18 µg Once Daily) on Dynamic Hyperinflation and Physical Exercise Capacity in Patients With Early Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072396	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3562	WHO ICTRP	NCT01072422	Smoking Cessation in Primary Health Care Patients With Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072422	E5
3563	WHO ICTRP	NCT01072448	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Once Daily Indacaterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072448	A3
3564	WHO ICTRP	NCT01072942	Randomized, Single-blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pulmonary Deposition, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ciprofloxacin in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD; GOLD II-III), Following Multiple Inhalation of Ciprofloxacin PulmoSphere Inhalation Powder	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072942	E1
3565	WHO ICTRP	NCT01074515	Depression and Functional Outcomes in COPD: Impact of Genetics and Inflammation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074515	E5
3566	WHO ICTRP	NCT01077102	Eccentric Training as Novel Rehabilitation for COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01077102	E5
3567	WHO ICTRP	NCT01078623	Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Two Doses of Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo All Administered Twice Daily in Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01078623	A3
3568	WHO ICTRP	NCT01078792	Prognostic Value of Prothrombin Fragments 1+2 for Pulmonary Embolism Incidence	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01078792	E5
3569	WHO ICTRP	NCT01079221	Effects of Knee-extensor Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01079221	E5
3570	WHO ICTRP	NCT01080924	Demonstration of Broncholytic Effects in Subjects With Obstructive Airway Diseases by Low Frequency Ultrasound	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01080924	E5
3571	WHO ICTRP	NCT01083238	A Phase I, Two-part Study to Investigate the Effects of Food on the PK, Safety and Tolerability of a Single Oral Dose of AZD5069 (120 mg) in Healthy Adult Volunteers (Part A) and to Compare the PK of AZD5069 in Adult and Elderly Healthy Volunteers (Part B)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01083238	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3572	WHO ICTRP	NCT01085045	A Randomized, Double-Blind (Test Products and Placebo), Chronic Dosing (7 Days), Four-Period, Eight-Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross-Over, Multi-Center Study to Assess Efficacy and Safety of Two Doses of PT003, Two Doses of PT005 and One Dose of PT001 in Patients With Moderate to Very Severe COPD, Compared With Foradil® Aerolizer® (12 µg, Open-Label) and Spiriva® Handihaler® (18 µg, Open-Label) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01085045	A3
3573	WHO ICTRP	NCT01088633	Characterization of Aerosol Generation and Transport in the Human Lung of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01088633	E5
3574	WHO ICTRP	NCT01089127	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Efficacy and Safety of Different Doses of Indacaterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Salmeterol as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01089127	A3
3575	WHO ICTRP	NCT01090544	Transnasal Insufflation for Patients With COPD GOLD IV and Hypercapnia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090544	E5
3576	WHO ICTRP	NCT01090986	Prediction of Home Mechanical Ventilation Effectiveness by Means of Non-controlled Air Leaks Estimation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090986	E5
3577	WHO ICTRP	NCT01090999	Long - Term Respiratory Rehabilitation Programs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Study of Cost-Effectiveness.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090999	E2
3578	WHO ICTRP	NCT01091493	Utility of Antibiotic Treatment in Acute Non-purulent Exacerbations of COPD: a Double Blinded, Randomized, Placebo-controlled Trial of Security and Efficacy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01091493	A3
3579	WHO ICTRP	NCT01091623	Effects of Strength Training in Combination With Endurance Training on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01091623	E5
3580	WHO ICTRP	NCT01095978	Evaluation of the Treatment With Klacid SR in Patients With Acute Tracheitis, Tracheobronchitis and Bronchitis, Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis and Mild Community-acquired Pneumonia in Common Clinical Practice in Ukraine	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01095978	E5
3581	WHO ICTRP	NCT01096173	Determination of the in Vitro Effects of CALM on COPD Sputum	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01096173	E5
3582	WHO ICTRP	NCT01096303	Effects of Marijuana Smoking on Pulmonary Function in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01096303	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3583	WHO ICTRP	NCT01098916	The RAD-HOME Project: a Randomized Pilot Study of a Domiciliary Teleradiology Program for Frail Elderly Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098916	E2
3584	WHO ICTRP	NCT01099410	Apoptotic Cell Ingestion by Normal Human Alveolar Macrophages	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01099410	E5
3585	WHO ICTRP	NCT01101126	Disease Management Program for Chronic Obstructive Pulmonary Diseases in Maccabi Health Services	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101126	E2
3586	WHO ICTRP	NCT01101282	Does the Addition of Positive Expiratory Pressure (PEP) Mask Therapy to Usual Medical Care Improve Patients' Symptoms, Quality of Life and Risk of Future Exacerbations in Individuals With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101282	E2
3587	WHO ICTRP	NCT01101958	A Study of the Use of Chartis Assessment System to Optimize Subject Selection for Endobronchial Lung Volume Reduction.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01101958	A3
3588	WHO ICTRP	NCT01102712	Evaluation Study of Unilateral Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) in Patients With Heterogeneous Emphysema and Upper Lobe Predominance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01102712	E2
3589	WHO ICTRP	NCT01102777	Effectiveness of an Automated Walking Program Targeting Veterans With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01102777	E2
3590	WHO ICTRP	NCT01105923	Making Accurate Problem Lists in the EHR	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01105923	E2
3591	WHO ICTRP	NCT01107613	The Lung Attack Alert Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01107613	A3
3592	WHO ICTRP	NCT01108185	Evaluation of the Treatment With Klacid SR in Patients With Acute Tracheitis, Tracheobronchitis and Bronchitis, Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis or Mild Community-acquired Bronchopneumonia in Common Clinical Practice in the Slovak Republic	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108185	E5
3593	WHO ICTRP	NCT01108835	A Comprehensive Care Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108835	E2
3594	WHO ICTRP	NCT01108913	Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Inhaled Bimosiamose for the Treatment of Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108913	A3
3595	WHO ICTRP	NCT01108991	Randomized Trial of Physical Activity Self-Management Intervention for Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01108991	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3596	WHO ICTRP	NCT01110018	A Single-centre, Open-label, Sequential, Cross-over Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of 3 Ascending Single Intravenous Doses, a Single 1000µg Oral Dose and a Single 1000µg Inhaled Dose of GSK573719 in Healthy Male Volunteers.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110018	E5
3597	WHO ICTRP	NCT01110200	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study of the Effects of Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination Product 250/50mcg BID (ADVAIR DISKUS™) in Comparison to Salmeterol 50mcg BID (SEREVENT DISKUS™) on the Rate of Exacerbations of COPD Following Hospitalization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110200	A3
3598	WHO ICTRP	NCT01110252	Unicentric Study Protocol of Cell Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110252	E5
3599	WHO ICTRP	NCT01110564	A Cross-sectional Observational Study to Investigate Daily Symptom Variability, Effects of Symptom on Morning Activities and Therapeutic Expectations of Patients and Physicians in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - SUNRISE Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01110564	E5
3600	WHO ICTRP	NCT01111487	Inspiratory Muscle Recruitment in COPD Patients With the Use of Expiratory Positive Airways Pressure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01111487	E5
3601	WHO ICTRP	NCT01112943	The Impact of Acupuncture as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01112943	E5
3602	WHO ICTRP	NCT01113138	Pharmacokinetic Study of Mablet as Oral Supplement and Magnesium Sulfate as Infusion	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01113138	E5
3603	WHO ICTRP	NCT01113593	A Randomized, Multiple-Dose, Crossover Study Characterizing the Pharmacodynamic Profiles of Formoterol Fumarate Inhalation Solution and Formoterol Dry Powder Inhaler in Subjects With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01113593	A3
3604	WHO ICTRP	NCT01114386	Clinical, Functional and Biological Assessment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or Chronic Heart Failure(CHF) in Stable Conditions and During Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01114386	E5
3605	WHO ICTRP	NCT01116063	Inhaled Iloprost for Disproportionate Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01116063	A3
3606	WHO ICTRP	NCT01118104	Relationships Between Sickness Absence and Physical, Mental, and Job-related Factors in Patients With Chronic Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01118104	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3607	WHO ICTRP	NCT01118936	Daily Mablet-treatment of Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01118936	E5
3608	WHO ICTRP	NCT01119937	Long Term Safety and Tolerability of NVA237 Versus Tiotropium in Japanese Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01119937	A3
3609	WHO ICTRP	NCT01120093	Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator All Administered Twice Daily by Inhalation in Patients With Stable Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120093	A3
3610	WHO ICTRP	NCT01120574	Home Mechanical Ventilation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Develop Nocturnal Hypercapnic Response Associated to Oxygen Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120574	E2
3611	WHO ICTRP	NCT01121016	Randomized Double-blind Placebo-controlled Study of add-on Montelukast to Inhaled Budesonide in the Treatment of Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121016	A3
3612	WHO ICTRP	NCT01121367	Study on Phenotypic Characterization of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121367	E5
3613	WHO ICTRP	NCT01122758	(COPD History Assessment In Spain): "Estudio Sobre la Evolución Multidimensional de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)".	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01122758	E5
3614	WHO ICTRP	NCT01123902	Effectiveness of a Hand-held Fan for Breathlessness: a Randomised Phase II Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01123902	A3
3615	WHO ICTRP	NCT01124422	A Study of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS Combination Product 250/50 Mcg Twice Daily Plus Tiotropium 18 Mcg Daily Versus Placebo DISKUS Twice Daily Plus Tiotropium 18 Mcg Daily on Exercise Time and Physiological Parameters in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01124422	A3
3616	WHO ICTRP	NCT01125098	Comparison of a Serum Procalcitonin (PRO-CT) Guided Treatment Plan With the Standard Guideline Recommended Antibiotic Treatment Plan for Patients Hospitalized With a Diagnosis of Exacerbation of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01125098	E5
3617	WHO ICTRP	NCT01127048	Investigation on Efficacy and Tolerability of Prospan® Hustenzäpfchen for the Symptomatic Treatment of Acute Bronchitis Accompanied by Coughing in Children	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01127048	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3618	WHO ICTRP	NCT01128634	A Single-Centre, Randomised, Open-label Study to Evaluate the Effects of Steady-State Verapamil, a Moderate P-Glycoprotein and CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of GSK573719 and GSK573719 in Combination With GW642444	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01128634	E5
3619	WHO ICTRP	NCT01130883	Evaluation of Effectiveness of the Treatment After Repeated Administration of Klacid®SR in Patients With Upper Respiratory Infection, Exacerbation of Chronic Bronchitis and Mild Community-acquired Pneumonia in Common Clinical Practice in the Czech Republic	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01130883	E5
3620	WHO ICTRP	NCT01131390	What Ventilator Settings Are Most Comfortable for Patients With COPD or Obesity.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01131390	A3
3621	WHO ICTRP	NCT01131806	Comparing Treatment Efficacy With High and Medium Dose of Fluticasone in Combination With Salmeterol in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01131806	A3
3622	WHO ICTRP	NCT01135381	E-Coaching: IVR-Enhanced Care Transition Support for Complex Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01135381	E5
3623	WHO ICTRP	NCT01135966	Resistance Training in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease (COPD): Whole Body Vibration Versus Conventional Resistance Training	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01135966	A3
3624	WHO ICTRP	NCT01136239	The Effect of High Dose N-acetylcysteine on Airtrapping and Airway Resistance of Chronic Obstructive Pulmonary disease-a Double Blinded Randomized Placebo Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01136239	A3
3625	WHO ICTRP	NCT01136421	Magnesium Sulfate Versus Ipratropium Bromide in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01136421	A3
3626	WHO ICTRP	NCT01141452	Retrospective, Real-life Evaluation of the Effectiveness, Cost-effectiveness and Direct Healthcare Costs of Qvar Pressurised Metered-dose Inhaler (pMDI) Compared With Beclometasone Dipropionate pMDI and Fluticasone pMDI in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Representative UK Primary Care Patient Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141452	E5
3627	WHO ICTRP	NCT01141842	Prospective Clinical Study to Determine the Predictive Value of Sniffer Dogs to Identify Lung Cancer in the Exhalation of Patients With and Without Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01141842	E1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3628	WHO ICTRP	NCT01142531	Effects of Bronchodilation on CT Parameters Reflecting Airways Remodelling, and Pulmonary Emphysema Extent: Comparisons Between CT Scans Obtained Before and After Bronchodilation and Relationships With Pulmonary Function Tests.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142531	E5
3629	WHO ICTRP	NCT01145053	Long Time Survey of RESPIMAT in Daily Clinical Use	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01145053	E5
3630	WHO ICTRP	NCT01145300	Relationship Between Exhaled Markers and Airway Pathology in Smokers With and Without Airflow Obstruction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01145300	E5
3631	WHO ICTRP	NCT01146392	A Retrospective Epidemiological Study to Map Out Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Describe COPD Health Care in Real-Life Primary Care During the First Ten Years of the 21st Century	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01146392	E5
3632	WHO ICTRP	NCT01149772	Cognitive Behavioral Therapy in Primary Care: Treating the Medically Ill	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01149772	E2
3633	WHO ICTRP	NCT01150383	The Effect of Supplemental Oxygen During Physical Exercise Training on Exercise Capacity in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01150383	A3
3634	WHO ICTRP	NCT01151202	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of "AG NPP709 Syrup" in Acute Upper Respiratory Tract Infection and Chronic Inflammatory Bronchitis Patients: Double Blinded, Randomized, Active Drug Comparative, Parallel Designed, Multi-centered, Phase III Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151202	A3
3635	WHO ICTRP	NCT01151306	The Cardiovascular and Inflammatory Effects of Statin Therapy in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151306	A3
3636	WHO ICTRP	NCT01151579	Prospective Trial of Effect of Nebulized Bronchodilators on Heart Rate and Arrhythmias in Critically Ill Adult Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151579	A3
3637	WHO ICTRP	NCT01152762	Effectiveness of Standardized Respiratory Physiotherapy in Primary Care in Patients With Mild COPD and Its Economic Assessment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01152762	E2
3638	WHO ICTRP	NCT01153321	A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase IIa Study to Investigate the Effects of 100mg AZD2423 as an Oral Tablet in Subjects With Mild COPD Following Segmental Endobronchial LPS Instillation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153321	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3639	WHO ICTRP	NCT01153711	Relative Bioavailability of 10 Mcg Olodaterol (Solution for Inhalation Administered With the Respimat) at Steady State Alone or in Combination With Multiple Doses of 400 mg q.d. Ketoconazole (Tablet) in Healthy Male and Female Volunteers (an Open Label, Fixed Sequence, Phase I Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153711	E1
3640	WHO ICTRP	NCT01153724	Relative Bioavailability of 10 Mcg Olodaterol (Solution for Inhalation Administered With the Respimat) at Steady State Alone or in Combination With Multiple Doses of 400 mg q.d. Fluconazole (Hard Capsule) in Healthy Male and Female Volunteers (an Open Label, Fixed Sequence, Phase I Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153724	E1
3641	WHO ICTRP	NCT01154400	Grant Title: Eicosapentaenoic Acid and Protein Modulation to Induce Anabolism in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01154400	E5
3642	WHO ICTRP	NCT01155310	An International Phase III Randomised Trial Comparing in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease the Efficacy of Helium/Oxygen Versus Air/Oxygen Administered During Spontaneous Breathing and Intermittent Non-Invasive Ventilation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01155310	A3
3643	WHO ICTRP	NCT01155856	Consecutive, Randomized Controlled Multicenter Trial, Investigating the Feasibility and Safety of a Telemedicine Based Treatment Regimen in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Compared to Conventional Hospital Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01155856	E2
3644	WHO ICTRP	NCT01156701	Prophylactic Efficacy of Relenza Against Influenza A and B	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01156701	E5
3645	WHO ICTRP	NCT01161290	A Randomized Controlled Trial Using Real-Time Interactive Audio/Visual Telehealth to Promote Self-care Management for United States Veterans With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161290	E5
3646	WHO ICTRP	NCT01161680	A Prospective Baseline Assessment of the Risk of Osteoporosis in Patients With Chronic Obstructive Lung Disease and Outcomes After 2 Years; a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161680	E5
3647	WHO ICTRP	NCT01167283	Effect of Electromyostimulation in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01167283	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3648	WHO ICTRP	NCT01168310	A 12-week Randomized, Multiple-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Assess the Pharmacodynamic Response of Fluticasone Propionate in Fixed-Dose Combination With Formoterol Fumarate in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01168310	A3
3649	WHO ICTRP	NCT01168895	Randomized, Double-blind, Cross-over Study in COPD Subjects to Investigate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin After Single Dose Inhalations of 50 mg and 75 mg Ciprofloxacin Inhalation Powder	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01168895	E5
3650	WHO ICTRP	NCT01169506	A New Method of Sublingual Tonometry to Assess Tissue Perfusion in Patients With COPD and Healthy Individuals	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01169506	E5
3651	WHO ICTRP	NCT01169727	Observational Study to Evaluate Health Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Response to Real-life Treatments in Thailand	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01169727	E5
3652	WHO ICTRP	NCT01173328	Effects of Pursed-lip Breathing on Exercise Tolerance and Dynamic Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01173328	E5
3653	WHO ICTRP	NCT01173354	Essential Amino Acid Intake to Optimize Protein Anabolism in Elderly COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01173354	E2
3654	WHO ICTRP	NCT01174316	Autotitrating Non-invasive Ventilation (NIV) Versus Standard NIV; a Randomised Crossover Trial in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01174316	E5
3655	WHO ICTRP	NCT01175265	Effects of Breathing Retraining on Pulmonary Function, Exercise Capacity, Quality of Life and Cardiac Autonomic Function in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01175265	E2
3656	WHO ICTRP	NCT01176318	A Double Blind, Placebo Controlled Multicentre Study of the Effects of Standard Care Plus Erdosteine (Erdotin) Versus Standard Care Plus Placebo on Cough in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01176318	A3
3657	WHO ICTRP	NCT01177618	Genetic Epidemiology of Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01177618	E5
3658	WHO ICTRP	NCT01178879	Effectiveness of Nurse Lead Telehealth Consultations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01178879	E2
3659	WHO ICTRP	NCT01179178	A Dangerous Triad in Ageing and in COPD - Reduced Muscle Mass, Impaired Muscle Function and Malnutrition	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01179178	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3660	WHO ICTRP	NCT01180439	Patient-Ventilator Interactions During Sleep Under Non-Invasive Ventilation in Severe Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01180439	E5
3661	WHO ICTRP	NCT01180803	Efficacy of Oxygen Therapy Delivered by Systems Using Oxygen-Saving Valves in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01180803	E5
3662	WHO ICTRP	NCT01181466	A Study of the AeriSeal® System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01181466	A3
3663	WHO ICTRP	NCT01183052	Mitochondrial Respiratory Chain and Peripheral Muscle Dysfunction in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01183052	E5
3664	WHO ICTRP	NCT01186653	Effect of High Dose Inhaled Budesonide and Fluticasone on Adrenal Function in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01186653	A3
3665	WHO ICTRP	NCT01186822	A Six Month Randomized Controlled Clinical Trial of Lung Flute in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01186822	E2
3666	WHO ICTRP	NCT01187589	Preliminary Assessment of the Effect of PulseHaler™ With Albuterol on Lung Deposition of Aerosol and on Pulmonary Functions in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01187589	E5
3667	WHO ICTRP	NCT01189396	A Randomized, Double- or Evaluator-blinded, Active- and Placebo-controlled, Cumulative-dose, Dose-escalating, Three-arm, Cross-over Study, in 24 Asthma Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01189396	A3
3668	WHO ICTRP	NCT01192191	A Long-term Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01192191	A3
3669	WHO ICTRP	NCT01192451	Prospective Cohort of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Undergoing Domiciliary Noninvasive Positive Pressure Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01192451	E5
3670	WHO ICTRP	NCT01192932	Effects of Nycthemeral Variations on CT Parameters Reflecting Airways Remodelling, and Pulmonary Emphysema Extent in COPD: Comparisons Between CT Scans Obtained in the Morning and in the Afternoon and Relationships With Pulmonary Function Tests	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01192932	E5
3671	WHO ICTRP	NCT01195064	Endothelial Function Study Before Cardiovascular Surgery in COPD and/or SAS Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01195064	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3672	WHO ICTRP	NCT01195402	Low Intensity Pulmonary Outpatient Rehabilitation in Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01195402	E2
3673	WHO ICTRP	NCT01196832	Role of Fibrocytes in the Bronchial Remodeling of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01196832	E5
3674	WHO ICTRP	NCT01197287	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of QAK423 in Healthy Subjects and COPD Patients and Multiple, Titrated Dosing in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01197287	E5
3675	WHO ICTRP	NCT01197469	Do Phosphodiesterase 5A Inhibitors Improve Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01197469	A3
3676	WHO ICTRP	NCT01198288	Randomised Controlled Trial on the Effects of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Patients With Severe or Very Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01198288	A3
3677	WHO ICTRP	NCT01200173	Effect of the Consumption of a Fermented Milk on Common Infections in Children Aged 3-6 Years, Attending Day Care Centers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01200173	E5
3678	WHO ICTRP	NCT01204034	Open-label, Prospective Exploratory Study to Assess the Effects of Formoterol and Beclometasone Dipropionate Combination Therapy on Central and Peripheral Airway Dimensions in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01204034	A3
3679	WHO ICTRP	NCT01204970	Confocal Laser Micro-endoscopy: New Insights in COPD and Lung Transplant Recipients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01204970	E5
3680	WHO ICTRP	NCT01205269	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Multi-centre, 3-way Cross-over, Single-dose Phase II Study to Investigate the Local and Systemic Effects of Inhaled AZD8683 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01205269	A3
3681	WHO ICTRP	NCT01209052	A Single-centre, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single, Oral, Ascending Doses and Repeat Oral Doses of GSK1325756 in Healthy Male Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01209052	E5
3682	WHO ICTRP	NCT01209104	A Single-dose, Open, Randomized, Crossover Investigation of Age, Gender, Food-effect and Proton-pump Interaction on the Pharmacokinetics of GSK1325756 in Healthy Adult Subjects and a Single-dose, Double Blind, Parallel-group, Placebo- Controlled Investigation of the Pharmacokinetics of GSK1325756	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01209104	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3683	WHO ICTRP	NCT01209715	Effect of an Inhaled Glucocorticoid-long-acting Beta Adrenergic Agonist on Endothelial Function in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01209715	A3
3684	WHO ICTRP	NCT01213043	A Randomized Double-blind Crossover Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Two Different Doses of Weekly Intravenous Administration of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Prolastin-C in Subjects With Alpha1-Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01213043	A3
3685	WHO ICTRP	NCT01214200	High Intensity Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (HINPPV) for Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01214200	E5
3686	WHO ICTRP	NCT01215279	A 4-week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Parallel Group, Multi-Centre, Phase IIa Study to Investigate the Tolerability and Safety of 100 mg Oral AZD2423 in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01215279	A3
3687	WHO ICTRP	NCT01215825	The Therapeutic Impact of Various Doses of Systemic Steroid in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01215825	E5
3688	WHO ICTRP	NCT01216592	Correlations Between Airway Inflammation, Symptoms and Lung Functions in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216592	E5
3689	WHO ICTRP	NCT01217671	A Phase II/III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, International Study Evaluating the Safety and Efficacy of Inhaled, Human, Alpha-1 Antitrypsin (AAT) in Alpha-1 Antitrypsin Deficient Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01217671	A3
3690	WHO ICTRP	NCT01217710	Next Generation Technology for Chronic Care Self Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01217710	A3
3691	WHO ICTRP	NCT01218126	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Losmapimod (GW856553) Tablets Administered Twice Daily Compared With Placebo for 24 Weeks in Adult Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01218126	A3
3692	WHO ICTRP	NCT01218282	Different Methods of Home Exercise Training in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01218282	E2
3693	WHO ICTRP	NCT01218295	Efficacy of Inspiratory Muscle Training by Means of Spirotiger® in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01218295	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3694	WHO ICTRP	NCT01219946	A Cross Sectional Study for the Assessment of the Words Used by Patients and Physicians to Express the Symptoms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Limitations of Patients' Activities in Primary Care.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01219946	E5
3695	WHO ICTRP	NCT01220908	Evaluation of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil for the Treatment of Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01220908	A3
3696	WHO ICTRP	NCT01221480	Beta-Blockers Reduce Mortality and Exacerbations When Added to Stepwise Inhaled Therapy for COPD Without Adverse Effects on Lung Function.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01221480	E5
3697	WHO ICTRP	NCT01222442	A Single-centre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo Controlled, 4-way Crossover Phase I Study to Investigate the Effect of 2 Single Doses (400 µg and 1200 µg) of Inhaled AZD3199 on QT/QTc Interval, Compared to Placebo, Using Moxifloxacin (Avelox®) as a Positive Control, in Healthy Male Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01222442	E5
3698	WHO ICTRP	NCT01223807	Effects of a Short-term Diaphragmatic Breathing Training Program in COPD Patients: a Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01223807	E2
3699	WHO ICTRP	NCT01225627	Effects of Discharge Coordinator Intervention on Hospitalizations and Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Controlled Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01225627	E2
3700	WHO ICTRP	NCT01225965	An Efficacy and Feasibility Study to Investigate the Effect of Ectoin® Inhalation Solution (EIL) in Subjects With Inflammation and Airway Obstruction Followed by a Long Term Study Extension on the Prevention of Lung Function Decline	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01225965	E5
3701	WHO ICTRP	NCT01226199	The Expression of TLR2 and TLR4 in the Lung of COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226199	E5
3702	WHO ICTRP	NCT01226342	Transcutaneous Electrical Muscle Stimulation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226342	E5
3703	WHO ICTRP	NCT01226836	Pulmonary Rehabilitation in COPD: the Development and Feasibility of an Education Package	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01226836	E5
3704	WHO ICTRP	NCT01227317	Prognostic Value of Novel Biomarkers in Patients With Shortness of Breath Attending an Emergency Department	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227317	E5
3705	WHO ICTRP	NCT01228708	Effects of an Active Implementation of a Chronic Disease Management Programme for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01228708	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3706	WHO ICTRP	NCT01229020	Distribution of Regional Lung Function, as Determined by the Vibration Response Image Generated by the VRI-2000 System as Compared With Standard Radio-nuclear Method	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01229020	E5
3707	WHO ICTRP	NCT01232140	CRP-guided Antibiotic Treatment in Patients Hospitalized With Acute Exacerbations of COPD Patients. A Randomized Controlled Intervention Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232140	E2
3708	WHO ICTRP	NCT01232894	A 12 Week, Multi-center, Randomized, Open Label Study, eValuating the Efficacy and Safety of Treatment Regimens That Include ONbrez (Indacaterol) in Patients With Moderate to Severe COPD (MOVE-ON Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232894	A3
3709	WHO ICTRP	NCT01235182	Combination of Lung Ultrasound(a Comet-tail Sign) and N-terminal Pro-brain Natriuretic Paptide in Differentiating Acute Dyspnea in Prehospital Emergency Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01235182	E5
3710	WHO ICTRP	NCT01237561	Translating The GOLD COPD Guidelines Into Primary Care Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01237561	A3
3711	WHO ICTRP	NCT01240174	Demonstration of Near Zero Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01240174	E5
3712	WHO ICTRP	NCT01241526	An International Phase IV Randomised Trial for Medical and Medico-economic Evaluations of Home-based Disease Management Program in Patients With Gold III/IV Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01241526	A3
3713	WHO ICTRP	NCT01241942	Phase 2 Study of Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs to Assess Transplant Suitability	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01241942	A3
3714	WHO ICTRP	NCT01243788	Efficacy and Safety of Salmeterol/Fluticasone Propionate vs Ipratropium/Albuterolin Chinese Patients With Moderate-to-severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243788	A3
3715	WHO ICTRP	NCT01245569	A 12-week, Multicentre, Multinational, Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Foster® 100/6 (Beclomethasone Dipropionate 100 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Puffs b.i.d., Versus Seretide® 500/50 (Fluticasone 500 µg Plus Salmeterol 50 µg/Actuation), 1 Inhalation b.i.d., in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245569	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3716	WHO ICTRP	NCT01245933	Impact of Systemic Manifestations/Comorbidities on Clinical State, Prognosis and Utilisation of Health Care Resources in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245933	E5
3717	WHO ICTRP	NCT01248507	Comparative Evaluation of COPD Specific Quality of Life Assessment Questionnaires (the COPD Assessment Test, the Clinical COPD Questionnaire, the COPD Severity Score and the Airways Questionnaire 20 as Predictive Tools for Risk of Acute COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01248507	E5
3718	WHO ICTRP	NCT01253473	COPDGene Ancillary Proposal: Symbicort Intervention in "Airway Predominant	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253473	A3
3719	WHO ICTRP	NCT01253941	Effects of Mud Bath Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253941	E5
3720	WHO ICTRP	NCT01254032	A 24 Week Study to Evaluate the Predictive Ability of the COPD Assessment Test (CAT) for Acute Exacerbations (PACE) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01254032	E5
3721	WHO ICTRP	NCT01257048	An Open, Randomised, Parallel Group Multi-centre, Methodology Study, Evaluating the Sensitivity of Oxygen-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (OE-MRI) in Detecting and Comparing Response to 8 Weeks Treatment With Budesonide/Formoterol Turbuhaler® (320/9 µg Bid) and Formoterol Turbuhaler® (9 µg Bid) in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01257048	E5
3722	WHO ICTRP	NCT01259245	Effectiveness of Incorporating Tai Chi in Pulmonary Rehabilitation Program for COPD Patients in Primary Health Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01259245	E2
3723	WHO ICTRP	NCT01260389	Pharmaceutical Care for COPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260389	E5
3724	WHO ICTRP	NCT01261377	Comparison of Effects of Bi-level Positive Airway Pressure Therapy and Nocturnal Oxygen Therapy on Right and Left Ventricular Hemodynamics in Overlap Syndrome (Co-existent Chronic Obstructive Airway Disease and Obstructive Sleep Apnea)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01261377	A3
3725	WHO ICTRP	NCT01263340	Observational, Multi-centre, Retrospective Cohort Study to Evaluate Prevalence, Incidence, Severity, Co-morbidities and Burden of Disease in Patients With a Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by Close Scrutiny of the Patient Journey	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263340	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3726	WHO ICTRP	NCT01263808	A Randomized, Multiple-dose, Placebo- and Positive-controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effects of Indacaterol on Cardiac Safety in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01263808	E5
3727	WHO ICTRP	NCT01264978	Evaluation of Utility Quadriceps Magnetic Stimulation in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients After Hospital Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01264978	A3
3728	WHO ICTRP	NCT01266395	Impact of Morning Symptoms in Clinical Control of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266395	E5
3729	WHO ICTRP	NCT01266980	An Open-label, Non-randomized Pharmacokinetic and Safety study of Repeat Doses of Fluticasone Furoate and GW642444M combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Renal Impairment.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266980	A3
3730	WHO ICTRP	NCT01267006	A Randomized Cross-over Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily Oral Administration of GSK1325756, Compared to Placebo, in Healthy Subjects; and the Pharmacokinetic Profile of Twice Daily Oral Administration of GSK1325756 in Healthy Fed and Fasted Elderly Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01267006	E5
3731	WHO ICTRP	NCT01268072	A Prospective Observational Study to Evaluate Biomarkers in Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01268072	E5
3732	WHO ICTRP	NCT01270594	A Pilot Study to Evaluate a Telepharmacy Intervention to Improve Inhaler Adherence in Veterans With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01270594	A3
3733	WHO ICTRP	NCT01271556	Salmeterol Improves Fluid Clearance From Alveolar-Capillary Membrane in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01271556	E5
3734	WHO ICTRP	NCT01272362	Study of the Predictive Value of Airway Obstruction Reversibility on the Effectiveness of Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®) 150 Mcg Once Daily in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272362	A3
3735	WHO ICTRP	NCT01273259	Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults. Phase 2 Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01273259	A3
3736	WHO ICTRP	NCT01273298	Effects of Cardioselective Beta-blockers on Dynamic Hyperinflation in Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01273298	E5
3737	WHO ICTRP	NCT01274507	A Multicenter Longitudinal Study for Disease Profiling of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01274507	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3738	WHO ICTRP	NCT01280994	Hyperpolarized 129Xe MR Imaging of the Lung Function in Healthy Volunteers and Subjects With Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01280994	E2
3739	WHO ICTRP	NCT01281748	Evaluation Of The Efficacy Of Corticosteroids In Patients With An Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilator Support	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01281748	A3
3740	WHO ICTRP	NCT01283685	Does Breathing Helium-Hyperoxia Increase the Tolerance of One-Legged Exercise in Ventilatory Limited Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283685	E5
3741	WHO ICTRP	NCT01283984	A Phase I, Single Centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled AZD2115 After Single Ascending Doses in Healthy Male Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01283984	E5
3742	WHO ICTRP	NCT01285167	Daxas for COPD Therapy (DACOTA)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285167	E5
3743	WHO ICTRP	NCT01285180	Daxas in COPD Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285180	E5
3744	WHO ICTRP	NCT01285492	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of QVA149 (110 Mcg Indacaterol / 50 Mcg Glycopyrrolate o.d.) Using Tiotropium (18 Mcg o.d.) as an Active Control in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285492	A3
3745	WHO ICTRP	NCT01285739	Eight-year Follow up in Tracheostomized COPD Patients Undergoing Domiciliary Non Invasive Mechanical Ventilation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285739	E5
3746	WHO ICTRP	NCT01286181	Device-guided Slow Breathing in COPD Patients With Clinically Significant Dyspnea: Phase 2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01286181	E5
3747	WHO ICTRP	NCT01286831	An Open-label, Single-arm Study to Determine the Excretion Balance and Metabolic Disposition of [14C]GW642444 Administered as a Single Dose of an Oral Solution to Healthy Male Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01286831	E1
3748	WHO ICTRP	NCT01287325	A Multi-centre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study to Evaluate the Clinical Efficacy, Tolerability and Safety of Two Weeks Treatment With DNK333 100 mg Bid in Patients With COPD and Cough.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01287325	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3749	WHO ICTRP	NCT01291303	Optimization of Ventilator Setting by Flow and Pressure Curves Analysis During Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01291303	E5
3750	WHO ICTRP	NCT01293006	A Study to Evaluate the Effects of MK-4305 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01293006	E5
3751	WHO ICTRP	NCT01293890	Adherence to Medication and Its Impact on COPD Exacerbations: The AMICE Prospective Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01293890	E5
3752	WHO ICTRP	NCT01294033	Effect of Therapeutic Hyperoxia on Maximal Oxygen Consumption and Perioperative Risk Stratification in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01294033	E5
3753	WHO ICTRP	NCT01295359	Impact of a Hospital Physical Therapy Program on Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01295359	E2
3754	WHO ICTRP	NCT01296295	Effectiveness of Regular Reporting of Spirometric Results Combined With a Smoking Cessation Advice by a Primary Care Physician on Smoking Quit Rate in Adult Smokers: a Randomized Controlled Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01296295	E2
3755	WHO ICTRP	NCT01296854	The Effect of Spa Treatment on Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01296854	E2
3756	WHO ICTRP	NCT01297790	Cough Responses to Tussive Agents in Health and Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01297790	E5
3757	WHO ICTRP	NCT01298661	Evaluation of Reliability, Sensitivity and Validity of the Six Minute Step Test in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Relation With Predictors Markers of Risk of Death	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01298661	E5
3758	WHO ICTRP	NCT01300442	Fundamentation of TEDS Protocol in Healthy Subjects and Its Application in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01300442	A3
3759	WHO ICTRP	NCT01302587	A Prospective, Open Label, Assessment of [an Albuterol] Hydrofluoroalkane (HFA) Metered Dose Inhaler MDI Integrated Dose Counter	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01302587	E5
3760	WHO ICTRP	NCT01303913	Composite Analysis on Factors That Predict Oxygen Desaturation During Walking in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01303913	E5
3761	WHO ICTRP	NCT01305668	Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Emphysema Phenotype	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01305668	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3762	WHO ICTRP	NCT01306513	Effect of Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells Prior to Lung Volume Reduction Surgery for Severe Pulmonary Emphysema- a Phase I Safety and Feasibility Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01306513	E5
3763	WHO ICTRP	NCT01307189	Effects of Tiotropium on Walking Capacity in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01307189	A3
3764	WHO ICTRP	NCT01308476	Assessment if a Daily SMS (Short Message System) Reminder Improves the Adherence of COPD Patients to Therapy With Spiriva® 18 Microgram	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01308476	E5
3765	WHO ICTRP	NCT01313494	A 6-month, Double-blind, Randomised, Multicenter, Multinational Trial to Investigate the Effect of 500 µg Roflumilast Tablets Once Daily Versus Placebo on Pulmonary Function in Patients With COPD. The ACROSS Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01313494	A3
3766	WHO ICTRP	NCT01313676	A Clinical Outcomes Study to Compare the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg With Placebo on Survival in Subjects With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a History of or at Increased Risk for Cardiovascular Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01313676	A3
3767	WHO ICTRP	NCT01314807	Systemic Consequences and Comorbidities in Mild/Moderate COPD, Time for Action!	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01314807	E5
3768	WHO ICTRP	NCT01314885	Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover Study To Determine The Effects Of Single Inhaled Doses Of PF-03715455 (20 Mg) And PH-797804 (30 Mg) On Induced Sputum Neutrophils Following Inhaled Lipopolysaccharide (LPS) Challenge In Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01314885	E5
3769	WHO ICTRP	NCT01315418	Effect of the Consumption of a Fermented Milk on Common Infections in Adults Submitted to Multi-stressor Situation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01315418	E5
3770	WHO ICTRP	NCT01316887	A 52 Week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719/GW642444 125mcg Once-daily Alone and in Combination With GW642444 25mcg Once-daily Via Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316887	A3
3771	WHO ICTRP	NCT01316900	DB2113360: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316900	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3772	WHO ICTRP	NCT01316913	DB2113374: A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium Over 24 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01316913	A3
3773	WHO ICTRP	NCT01318174	Prevalence of Pulmonary Embolism in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01318174	E5
3774	WHO ICTRP	NCT01319019	A 4-week Dose-Ranging, Dose-Interval, Efficacy, Safety and Tolerability Study of GSK961081 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01319019	A3
3775	WHO ICTRP	NCT01319656	Adaptation, Implementation and Evaluation of an Intervention Involving the Integration of Chronic Disease Rehabilitation Services Into Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01319656	E5
3776	WHO ICTRP	NCT01320566	A Continuation Study of the AeriSeal® System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01320566	A3
3777	WHO ICTRP	NCT01320930	Early Detection and Rehabilitation of Subjects With COPD - Rehabilitation in Moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01320930	E5
3778	WHO ICTRP	NCT01321463	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Once-Daily Orally Administered PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On A Background Of Salmeterol Xinafoate/ Fluticasone Propionate Combination	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01321463	A3
3779	WHO ICTRP	NCT01322594	A Phase 1, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety of MEDI2338 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01322594	E5
3780	WHO ICTRP	NCT01323621	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323621	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3781	WHO ICTRP	NCT01323634	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate (FF) /GW642444 (Vilanterol) (VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323634	A3
3782	WHO ICTRP	NCT01323660	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study B	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01323660	A3
3783	WHO ICTRP	NCT01325948	Cross-sectional Observational Study to Investigate the Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Daily Life Activities	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01325948	E5
3784	WHO ICTRP	NCT01326572	Prevalence and Pathogenesis of Lung Disease in a Large HIV Cohort-Pitt	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01326572	E5
3785	WHO ICTRP	NCT01327456	A Randomized Controlled Trial of a Literacy-sensitive Self-management Intervention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01327456	E5
3786	WHO ICTRP	NCT01328444	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444. Study A	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328444	A3
3787	WHO ICTRP	NCT01328899	Feasibility Study of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil for the Treatment of Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328899	A3
3788	WHO ICTRP	NCT01329276	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two Way Cross-over Study to Assess the Particle Deposition and Acute Effects of Formoterol and Budesonide Combination Therapy (Symbicort® Forte Turbohaler®) on the Upper Airway Dimensions in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01329276	A3
3789	WHO ICTRP	NCT01329432	Early Administration of Surfactant in Spontaneous Breathing (TAKE CARE) Versus InSurE (Intubation, Surfactant, Extubation) : A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01329432	A3
3790	WHO ICTRP	NCT01331070	Central Control of Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Dynamics With Cerebral Functional Magnetic Resonance Imaging	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01331070	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3791	WHO ICTRP	NCT01331694	Outcomes and Costs Associated With Initiating Maintenance Treatment With Fluticasone Propionate 250mcg/Salmeterol Xinafoate 50mcg Combination (FSC) Versus Anticholinergics Including Tiotropium (TIO) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01331694	E5
3792	WHO ICTRP	NCT01332409	Special Drug Use Investigation for ADOAIR DISKUS COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332409	E5
3793	WHO ICTRP	NCT01332461	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Related Healthcare Utilization and Costs After Discharge From a Hospitalization or Emergency Department Visit on a Regimen of Fluticasone Propionate-Salmeterol Combination Versus Other Maintenance Therapies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332461	E5
3794	WHO ICTRP	NCT01333904	A Four-Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Effects of PUR118 and Placebo in Normal Healthy Volunteers and Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333904	E5
3795	WHO ICTRP	NCT01334307	Randomized Controlled Trial Of RePneu (LVRC) Endobronchial Coils For The Treatment Of Severe Emphysema With Hyperinflation (RESET Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01334307	E5
3796	WHO ICTRP	NCT01335672	Survival After First Myocardial Infarction in Patients With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01335672	E5
3797	WHO ICTRP	NCT01335971	Enhancing Nrf2 by Sulforaphane Treatment in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01335971	A3
3798	WHO ICTRP	NCT01336283	Effectiveness of Different Exercise Training Programs to the Profile of COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01336283	A3
3799	WHO ICTRP	NCT01336608	A 24-week Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 Mcg Inhalation Powder Delivered Once-daily Via a Novel Dry Powder Inhaler on Arterial Stiffness Compared With Placebo and Vilanterol in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01336608	A3
3800	WHO ICTRP	NCT01337336	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Related Outcomes and Costs for Patients on Combination Fluticasone Propionate-Salmeterol Xinafoate 250/50mcg Versus Anticholinergics in a Comorbid COPD-Depression/Anxiety Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337336	E5
3801	WHO ICTRP	NCT01337661	An Exploratory Study of the Cellular Inflammatory Mechanisms Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337661	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3802	WHO ICTRP	NCT01337726	Combined Illness Management and Psychotherapy in Treating Depressed Elders	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337726	E5
3803	WHO ICTRP	NCT01342263	Utilization of an Interactive Internet-based Platform for Managing Chronic Diseases at a Distance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01342263	E2
3804	WHO ICTRP	NCT01342913	A 12-week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01342913	A3
3805	WHO ICTRP	NCT01344135	Cost Effectiveness Analysis and Clinical Outcome of Nutritional Rehabilitation on Physical Functioning and Cardiometabolic Risk Profile in COPD Patients With Muscle Atrophy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01344135	A3
3806	WHO ICTRP	NCT01344655	A Single-centre, Double-blind, Double-dummy, Randomised, Crossover Study to Investigate the Effect of Formoterol HFA-pMDI Versus Salmeterol HFA-pMDI on Small Airways Physiological Parameters in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01344655	A3
3807	WHO ICTRP	NCT01345266	Characterisation of Healthy Volunteers, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients for Inhalation Profile, Pharyngometry, Spirometric Indices and Lung Morphometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01345266	E5
3808	WHO ICTRP	NCT01347931	In-home Evaluation of the Breathe Technologies Noninvasive Open Ventilation (NIOV™) System in Patients With Severe Respiratory Insufficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01347931	E5
3809	WHO ICTRP	NCT01348555	Safety, Preliminary Pharmacokinetics and Bronchodilator Properties of V0162	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01348555	A3
3810	WHO ICTRP	NCT01349608	Physical Activity Coaching in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349608	E5
3811	WHO ICTRP	NCT01349803	A Randomized, Double-blind, Parallel Group, 14-day, Multi-Center Study to Evaluate the Safety of PT003, PT005, PT001 and Foradil® Aerolizer® (12 µg, Open Label) as Evaluated by Holter Monitoring, in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349803	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3812	WHO ICTRP	NCT01349816	A Randomized, Double Blind, Chronic Dosing (7 Days), Two Period, Six Treatment, Incomplete Block, Cross Over, Multi Center Study to Assess Efficacy and Safety of Four Doses of PT003 MDI in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Its Individual Components (PT005 MDI and PT001 MDI) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349816	A3
3813	WHO ICTRP	NCT01349868	A Randomized, Double-Blind, Single Dose, Six-Treatment, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study to Assess Efficacy and Safety of Three Doses of PT005, in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Foradil® Aerolizer® (12 and 24 µg Open-Label) as Active Controls	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01349868	A3
3814	WHO ICTRP	NCT01350128	A Randomized, Double-Blind, Chronic Dosing (7 Days), Three-Period, Six-Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross-Over, Multi-Center Study to Assess Efficacy and Safety of Four Doses of PT001 in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Atrovent® HFA Inhalation Aerosol (Open-Label) as An Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01350128	A3
3815	WHO ICTRP	NCT01351792	A 12-week, Multicentre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, 2-arm Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Foster® 100/6 (Beclomethasone Dipropionate 100 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Puffs b.i.d., Versus Symbicort® 200/6 (Budesonide 200 µg Plus Formoterol 6 µg/Actuation), 2 Inhalations b.i.d., on Parameters of Small Airway Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01351792	A3
3816	WHO ICTRP	NCT01353235	A Prospective Randomized Trial of Systemic Corticosteroids (Oral Prednisolone) in Severe Exacerbation of COPD Requiring Ventilatory Assistance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01353235	A3
3817	WHO ICTRP	NCT01354067	Effects of High-repetitive Single Limb Training on Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With COPD Compared to a Control Group - A Prospective, Single Blind, Randomized Controlled Multicenter Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354067	E5
3818	WHO ICTRP	NCT01354782	An Open, Single Centre, Single and Repeated Dose Study to Investigate the Pharmacokinetic Profile of Roflumilast and Roflumilast N-oxide After Administration of 500 µg Dose of Roflumilast in Healthy Chinese Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354782	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3819	WHO ICTRP	NCT01354938	Outcome Study to Evaluate the Role of Klaricid XL (Clarithromycin Extended Release) in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB) and Its Impact on Quality of Life Measured by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01354938	E5
3820	WHO ICTRP	NCT01355809	A Single Centre, Exploratory, Phase II, Cross-over, Randomised Trial, Evaluating the Effect of Spontaneously Breathing Helium/Oxygen 65%/35% to Either Spontaneously Breathing N2/O2 65%/35% or Non-Invasive Ventilated Nitrogen/Oxygen 65%/35% on the Six-Minute Walking Distance in Severe COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355809	A3
3821	WHO ICTRP	NCT01355978	Acceptability, Comfort, and Exercise Tolerance Using a Non-invasive Ventilation System in Patients With Moderate-to-Severe COPD (PRIDE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355978	E5
3822	WHO ICTRP	NCT01357460	Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema Due to alpha1 Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01357460	A3
3823	WHO ICTRP	NCT01360294	The Development of a Questionnaire to Assess Symptoms of Small Airways Disease in Patients With Asthma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01360294	E5
3824	WHO ICTRP	NCT01360788	GOLD Stage I COPD: Is it Really a Disease ? Exercise Tolerance, Muscle Function and Response to Bronchodilation in GOLD Stage I COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01360788	E5
3825	WHO ICTRP	NCT01361139	Detection and Characterization of Cardio-Pulmonary Patho-Physiological States and Diseases by Transthoracic Parametric Doppler (TPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01361139	E5
3826	WHO ICTRP	NCT01361451	Myotrace: A Phase II Evaluation of a Novel Critical Illness Monitoring System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01361451	E5
3827	WHO ICTRP	NCT01361984	Inspiratory Capacity and HRCT Comparison of Nebulized Arformoterol (Brovana) vs. Dry-powder Inhaler Salmeterol (Serevent)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01361984	A3
3828	WHO ICTRP	NCT01362257	An Open-label, Two Period Study to Determine the Excretion Balance and Pharmacokinetics of ¹⁴ C-GSK573719, Administered as Single Dose of an Oral Solution and an Intravenous Infusion, to Healthy Male Adults	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01362257	E5
3829	WHO ICTRP	NCT01362855	Advance Care Planning Evaluation in Hospitalized Elderly Patients: A Multicenter, Prospective Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01362855	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3830	WHO ICTRP	NCT01363531	Clinical Trial for the Assessment of Delayed Antibiotic Treatment Strategies in the Non-complicated Acute Respiratory Tract Infections in General Practice	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01363531	A3
3831	WHO ICTRP	NCT01364181	The Impact of Udenafil on Exercise Capacity in Severe COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01364181	A3
3832	WHO ICTRP	NCT01364519	A Randomized, Double-Blind (3rd Party Open), Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Study To Determine The Effects Of A Single Inhaled Dose Of 500 MCG Fluticasone Propionate On Induced Sputum Neutrophils Following Inhaled Lipopolysaccharide (LPS) Challenge In Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01364519	E5
3833	WHO ICTRP	NCT01365286	Heart Rate Lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients With Obstructive Airway Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01365286	A3
3834	WHO ICTRP	NCT01366469	Inflammatory Biomarkers Predict Pulmonary Outcomes in Coronary Artery Bypass Grafting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366469	E5
3835	WHO ICTRP	NCT01369810	Outcome Study Following Reimbursement Changes in the Use of Fixed Combination Inhalers in Patients With Asthma or COPD in Iceland	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01369810	E5
3836	WHO ICTRP	NCT01371149	A Clinical Trial to Optimise Patient-ventilator Interaction in Patients With Chronic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01371149	A3
3837	WHO ICTRP	NCT01372072	A Pilot Study to Investigate the Physiological and Clinical Effects of Heated Humidification During Non-Invasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01372072	E5
3838	WHO ICTRP	NCT01372410	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Incomplete Block, Crossover, Dose Ranging Study to Evaluate the Dose Response of GSK573719 Administered Once or Twice Daily Over 7 Days in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01372410	A3
3839	WHO ICTRP	NCT01372462	A Pilot Study of the Physiologic Effects of Using the Breathe Technologies Noninvasive Open Ventilation System During Constant Work Rate Exercise in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01372462	E5
3840	WHO ICTRP	NCT01376245	A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Dry Powder Inhaler Compared With Placebo in Subjects of Asian Ancestry With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376245	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3841	WHO ICTRP	NCT01376388	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 Mcg Once-daily in Combination With GW642444 25 Mcg Once-daily Via Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376388	A3
3842	WHO ICTRP	NCT01376830	Biomarkers and Clinical Characteristics That Identify the Risk of an Exacerbation Following Viral Upper Respiratory Tract Infections in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01376830	E5
3843	WHO ICTRP	NCT01377051	Acute Effect of Indacaterol Maleate on Static and Dynamic Lung Volume in COPD Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377051	A3
3844	WHO ICTRP	NCT01377428	A 12-week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy of Indacaterol (150 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using Formoterol (12 µg b.i.d.) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377428	A3
3845	WHO ICTRP	NCT01377675	Assessment of an Interactive Education Tool to Disseminate Best Practice Recommendations on Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377675	E5
3846	WHO ICTRP	NCT01377818	Prospective Aleatory Study of Non Invasive Mechanical Ventilation Versus Respiratory Rehabilitation in Hypercapnic Stable Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01377818	A3
3847	WHO ICTRP	NCT01378039	Evaluation of Pathogenetic Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01378039	E5
3848	WHO ICTRP	NCT01378520	The Effect of Ketoconazole on Breathlessness During Resistive Load Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01378520	A3
3849	WHO ICTRP	NCT01380405	Effectiveness of an Educational Intervention for Managing Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Primary Care: A Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380405	A3
3850	WHO ICTRP	NCT01380470	Prevalence of Undiagnosed Sufferers in Murcia :Cross-sectional Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380470	E5
3851	WHO ICTRP	NCT01380626	Effects of Exercise Training on Quadriceps Gene Expression in COPD-patients in Comparison to Alpha-1-Antitrypsin-deficiency-patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380626	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3852	WHO ICTRP	NCT01380639	Effects of Vibration Training During a Three-week Rehabilitation on Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) III/IV-Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380639	E5
3853	WHO ICTRP	NCT01380652	Effects of Whole Body Vibration Training on Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) III/IV-Patients During a Three-week Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380652	E5
3854	WHO ICTRP	NCT01381367	Phase 4 Study of PPSV23 Pneumococcal Vaccine in COPD Patients Using High Daily Dose of Inhaled Corticosteroid	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381367	A3
3855	WHO ICTRP	NCT01381406	Impact of Initiating Tiotropium Alone Versus Initiating Tiotropium in Combination With Fluticasone Propionate/Salmeterol Xinafoate Combination (FSC) on Chronic Obstructive Pulmonary Disease-related Outcomes in Patients With Pre-existing Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381406	E5
3856	WHO ICTRP	NCT01381458	Differences in the Risk of Re-hospitalization and Other COPD-related (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Exacerbations and Costs for Patients Receiving Fluticasone Propionate-salmeterol Xinafoate Combination 250/50mcg (FSC) Versus Anticholinergics [i.e. Tiotropium (TIO) and Ipratropium or Combination Ipratropium-albuterol (IPR) Post-hospitalization or ED Visit for the Treatment of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381458	E5
3857	WHO ICTRP	NCT01381471	Fluticasone Propionate-salmeterol Combination Adherence in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01381471	E5
3858	WHO ICTRP	NCT01382368	Acute Effect of Sildenafil on Exercise Tolerance and Functional Capacity in COPD, IPF and Post Pneumonectomy Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01382368	A3
3859	WHO ICTRP	NCT01383655	The Efficacy of Intravenous Magnesium in Acute Wheezy Bronchitis in Small Children - a Randomized, Controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01383655	E1
3860	WHO ICTRP	NCT01384981	Effects of Non-invasive Ventilation on Exercise Capacity and Quality of Life in COPD-patients GOLD III/IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01384981	E5
3861	WHO ICTRP	NCT01385696	Study Evaluating Preference, Satisfaction and Ease of Use of Inhalers in COPD Diagnosed Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01385696	A3
3862	WHO ICTRP	NCT01387178	Outcomes From Initial Maintenance Therapy With Fluticasone Propionate 250/Salmeterol 50 (FSC) or Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01387178	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3863	WHO ICTRP	NCT01387230	A12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01387230	A3
3864	WHO ICTRP	NCT01388166	ADESPI: Adherence to Spiriva® in Patients With COPD, Measured by Morisky-8 (MMAS-8) Scale, in Routine Medical Practice in Central & Eastern European Region	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01388166	E5
3865	WHO ICTRP	NCT01388218	Non-interventional Cross-over Study to Reduce Items of the Draft PROactive Tools as a Measure of Physical Activity in Daily Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01388218	E5
3866	WHO ICTRP	NCT01388920	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Doses of Tesamorelin in Stable Ambulatory COPD Subjects With Muscle Wasting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01388920	A3
3867	WHO ICTRP	NCT01391559	Efficacy of Inhaling Bronchodilator Medications in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Have a Low Peak Inspiratory Flow Rate	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01391559	E5
3868	WHO ICTRP	NCT01393015	Using a Closed-loop System for Oxygen Delivery (FreeO2) to Optimize Oxygenotherapy in Patients With Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01393015	E2
3869	WHO ICTRP	NCT01393145	Multicenter, Phase III, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed-dose Combination of Formoterol/Fluticasone and Salmeterol/Fluticasone in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01393145	A3
3870	WHO ICTRP	NCT01393379	Effect of Endoscopic Lung Volume Reduction (ELVR) on Pulmonary Hypertension (PH) in Patients With Severe Emphysema and Pulmonary Hypertension	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01393379	E5
3871	WHO ICTRP	NCT01395875	Outcomes for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Moderate Exacerbators Initiating Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01395875	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3872	WHO ICTRP	NCT01395888	A 12week Study to Evaluate the Effect of Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) 100/25 Mcg Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on Arterial Stiffness Compared With Tiotropium Bromide 18 Mcg Delivered Once Daily Via a HandiHaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01395888	A3
3873	WHO ICTRP	NCT01397396	Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01397396	A3
3874	WHO ICTRP	NCT01397721	Pulmonary Vascular Changes in Early Chronic Obstructive Pulmonary (MESA-COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01397721	E5
3875	WHO ICTRP	NCT01397890	A Randomised, Parallel-group, Open-label, Multicentre, 3-month Phase IV, Efficacy and Tolerability Study of Budesonide/Formoterol (Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5µg/Inhalation, 2 Inhalations Twice Daily) Added to Tiotropium (Spiriva™ 18 µg/Inhalation, 1 Inhalation Once Daily) Compared With Tiotropium (Spiriva™ 18 µg/Inhalation, 1 Inhalation Once Daily) Alone in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01397890	A3
3876	WHO ICTRP	NCT01398072	A Phase III Single-blind, Randomised Placebo Controlled Trial of Long Term Therapy in Patients With Stable COPD Using Moxifloxacin, Azithromycin and Doxycycline: a Bayesian Decision Analysis, Including Other Criteria, Will be Used to Distinguish the Optimal Antibiotic Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01398072	A3
3877	WHO ICTRP	NCT01398111	Open-label, Randomized, Single-dose, Placebo-controlled, 4-way Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of Glycopyrrolate and Formoterol in Healthy Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01398111	E5
3878	WHO ICTRP	NCT01398943	Regulation of Nitric Oxide Bioavailability in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mechanistic Approach	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01398943	E5
3879	WHO ICTRP	NCT01402297	Hydrogen Peroxide and Nitrite Reduction in Exhaled Breath Condensate of COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01402297	E5
3880	WHO ICTRP	NCT01404000	Phase II Study Exploring Efficacy and Safety of Iodinated Activated Charcoal in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01404000	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3881	WHO ICTRP	NCT01405222	Objective Measure of COPD Exacerbation Using the Hull Automated Cough Recorder. Verifying Use of Automated Recording Systems in Measuring Symptoms Associated With a COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01405222	E5
3882	WHO ICTRP	NCT01410422	Exhaled Breath Analysis in Patients With COPD and Bronchiectasis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01410422	E5
3883	WHO ICTRP	NCT01415518	Efficacy and Tolerability Study of Symbicort Turbuhaler(160/4.5µg/Inhalation,2inhalations Twice Daily) Added to Atrovent (20µg/Inhalation, 2 Inhalations 4 Times Daily)+Theophylline SR(0.1g/Tablet,1 Tablet p.o. Twice Daily) Compared With Atrovent+Theophylline SR in Severe COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01415518	A3
3884	WHO ICTRP	NCT01416480	Therapeutic Confirmatory Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of "Theobromine Capsule 300mg" as an Antitussive Agent in Acute Cough Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01416480	E5
3885	WHO ICTRP	NCT01416701	Vitamin D and COPD. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Effect of Vitamin D on Withdrawal From Pulmonary Rehabilitation and Exercise Endurance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01416701	A3
3886	WHO ICTRP	NCT01418469	The Effects of Exercise on the Metabolic Fate of Branched Chain Amino Acids in Relation to Aging and Chronic Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01418469	E5
3887	WHO ICTRP	NCT01418768	Effects of an Inpatient Rehabilitation for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) III/IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01418768	E5
3888	WHO ICTRP	NCT01419158	Targeted Detection of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Patients Referred for Pulmonary Function Testing	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01419158	E5
3889	WHO ICTRP	NCT01419379	Epidemiologic Review and Prospective Observation of COPD and Health in Korea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01419379	E5
3890	WHO ICTRP	NCT01420445	Randomized, Double-blind, Placebo/Active-controlled, Multi-center, Phase 3 Clinical Trial to Investigate the Safety/Tolerability and Efficacy of YHD001 After Oral Administration in Patients With Acute or Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01420445	A3
3891	WHO ICTRP	NCT01421082	Evaluation of Physiologic Parameters to Study the Mechanism of Action of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil (LVRC) in Subjects With Homogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01421082	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3892	WHO ICTRP	NCT01422681	Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Patients With Severe COPD Exacerbation Failing Noninvasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01422681	A3
3893	WHO ICTRP	NCT01423071	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung Und Pulmonale Hypertonie: Prävalenz Und Lebensqualität	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01423071	E5
3894	WHO ICTRP	NCT01423227	Benefits and Costs of Home-based Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01423227	A3
3895	WHO ICTRP	NCT01424098	A Randomized Controlled Trial of Balance Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424098	E5
3896	WHO ICTRP	NCT01424137	Inspiratory Flow Parameters With Placebo Dry Powder Inhalers, Easyhaler and Diskus; an Open, Randomised, Multicentre Study in Patients With Asthma or COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424137	E5
3897	WHO ICTRP	NCT01424527	Validation of the New COPD Assessment Test Translated Into Korean in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424527	E5
3898	WHO ICTRP	NCT01425801	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.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425801	A3
3899	WHO ICTRP	NCT01425814	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 Strengths of LAS100977 QD Compared to Placebo and an Active Comparator in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01425814	A3
3900	WHO ICTRP	NCT01426009	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Seven Arm, Four-Period Cross-over, Incomplete Block Design, 7-Day Dosing Study to Assess the Dose-Response, Safety, and Efficacy of EP-101 in Subjects With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426009	A3
3901	WHO ICTRP	NCT01426581	Effectiveness of Interventions to Teach Respiratory Inhaler technique (E-TRaIN)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426581	A3
3902	WHO ICTRP	NCT01426893	Observational Study to Evaluate the Correctness of the Use of Inhaler Device in Patients With Asthma or Chronic Obstruct	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01426893	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3903	WHO ICTRP	NCT01427673	Phase III Single-blind Randomized Controlled Trial of Bipap Versus CPAP in Overlap Syndrome	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01427673	A3
3904	WHO ICTRP	NCT01429376	1) Pulmonary Function in CHF; 2) COPD Prevalence, Underdiagnosis and Overdiagnosis in CHF Patients and Its Independent Predictors; 3) Are There Signs of Systemic Inflammation in CHF With or Without COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01429376	E5
3905	WHO ICTRP	NCT01431625	Effects of Exercise Training on Systemic Inflammation an Muscle Repair According to the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotype	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01431625	A3
3906	WHO ICTRP	NCT01431911	Outcomes Associated With Early or Delayed Maintenance Treatment Post-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01431911	E5
3907	WHO ICTRP	NCT01435538	The Impact of Care Pathways on Interprofessional Teamwork: an International Cluster Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435538	E5
3908	WHO ICTRP	NCT01437397	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437397	A3
3909	WHO ICTRP	NCT01437540	A Long-Term, Randomized, Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437540	A3
3910	WHO ICTRP	NCT01437748	Small Airways Evaluation and Peripheral Effect of Two Bronchodilators in Healthy Subjects and Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437748	A3
3911	WHO ICTRP	NCT01437878	A Phase 2, Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Inhaled Iloprost on Endurance Time During Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01437878	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3912	WHO ICTRP	NCT01441934	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Sildenafil in the Treatment of Patients With Pulmonary Hypertension Associated to Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01441934	A3
3913	WHO ICTRP	NCT01443845	A 52-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Roflumilast 500 µg on Exacerbation Rate in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Treated With a Fixed-Dose Combination of Long-Acting Beta Agonist and Inhaled Corticosteroid (LABA/ICS)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443845	A3
3914	WHO ICTRP	NCT01448564	Effects of Light-emitting Diodes (LED) on Peripheral Muscle Function, Exercise Tolerance and Cardiorespiratory Response During Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448564	E5
3915	WHO ICTRP	NCT01448850	A Phase 2 Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01448850	A3
3916	WHO ICTRP	NCT01449175	A Registry Study of the AeriSeal® System or Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449175	E5
3917	WHO ICTRP	NCT01449292	Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449292	A3
3918	WHO ICTRP	NCT01449799	A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Single Dose, Four Way Cross-over Study to Compare the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK961081 and Fluticasone Propionate When Administered Alone, Concurrently and as a Combination Blend in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449799	E5
3919	WHO ICTRP	NCT01452932	Muscle Training Effectiveness in the Degree of Dyspnea and Aerobic Capacity in COPD in an Institution Health Service Provider in the Department of Antioquia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01452932	A3
3920	WHO ICTRP	NCT01453478	A Single Centre, 5-Period, Randomized Study To Evaluate The Relative Bioavailability Of An Immediate Release Tablet Formulation And Prototype Bioenhanced Formulations Of GSK1325756 In Healthy Elderly Subjects During Suppression Of Gastric Acid Secretion	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01453478	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3921	WHO ICTRP	NCT01455129	Early Intervention With Tiotropium (Spiriva) in Chinese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel, Multicentre Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01455129	A3
3922	WHO ICTRP	NCT01455402	An Observational Study to Assess Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Associated Illness in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and/or Congestive Heart Failure (CHF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01455402	E5
3923	WHO ICTRP	NCT01456494	Teaching Use of Respiratory Inhalers (TURI)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01456494	A3
3924	WHO ICTRP	NCT01457833	Endoscopic Lung Volume Reduction by Implantation of Endobronchial Valves (EBV) vs. Intrabronchial Valves (IBV) in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01457833	A3
3925	WHO ICTRP	NCT01460082	Endothelial Dysfunction and Systemic Inflammation in Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460082	E5
3926	WHO ICTRP	NCT01460108	Utility of the AeriSeal System in Patients With Advanced Upper Lobe Predominant Emphysema and Collateral Ventilation Assessed by the Chartis System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460108	A3
3927	WHO ICTRP	NCT01460264	BIG3 - An Open Prospective Longitudinal Pulmonary-cardiovascular Cohort Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01460264	E5
3928	WHO ICTRP	NCT01462929	A Multiple Dose, Double-blind, Double-dummy, Placebo Controlled, Parallel Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Twice Daily Inhaled Aclidinium Bromide 400 µg Compared to Placebo and to Tiotropium Bromide in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462929	A3
3929	WHO ICTRP	NCT01462942	Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combinations Compared With Individual Components and Placebo When Administered to Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462942	A3
3930	WHO ICTRP	NCT01463644	Mepolizumab in COPD With Eosinophilic Bronchitis: A Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01463644	A3
3931	WHO ICTRP	NCT01464567	Comparison Between Spontaneous Breathing Trials Through Pressure-Support Ventilation or "T" Tube in the Weaning of Mechanical Ventilation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01464567	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3932	WHO ICTRP	NCT01464736	Impact of Aerobic Physical Training Associated With Noninvasive Ventilation on COPD Patient Functionality - A Controlled Randomized Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01464736	E5
3933	WHO ICTRP	NCT01465906	Efficacy and Safety of Tulobuterol Patch Combined With Tiotropium Bromide for Relieving Dyspnea Symptom of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01465906	A3
3934	WHO ICTRP	NCT01466712	Randomized Double-blind Placebo-controlled Crossover Study to Evaluate the Effects of Formoterol and Beclomethasone Dipropionate Combination Therapy on Small Airways Function in COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466712	A3
3935	WHO ICTRP	NCT01470274	Safety of the CO-rebreathing Method in Stable Coronary Artery Disease and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01470274	E5
3936	WHO ICTRP	NCT01471171	A Multiple Dose, Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, 2 Period Crossover Clinical Trial to Assess the Effect of Acclidinium Bromide 400 µg BID on Exercise Endurance in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471171	A3
3937	WHO ICTRP	NCT01471587	Fibre Specific Signalling in the Locomotor Myopathy of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471587	E5
3938	WHO ICTRP	NCT01474707	Assessing Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Knowledge, Beliefs, and Health Literacy in Chinese Immigrant Adults With a Diagnosis of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01474707	E1
3939	WHO ICTRP	NCT01475045	Multicenter, Prospective, Non Interventional Observational Study in Treatments of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475045	E5
3940	WHO ICTRP	NCT01475812	Daily Activities Are Sufficient to Induce Dynamic Pulmonary Hyperinflation and Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475812	E5
3941	WHO ICTRP	NCT01476072	31P MRS Ischaemic Exercise Optimisation and COPD Myopathy Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01476072	E5
3942	WHO ICTRP	NCT01476813	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	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01476813	A3
3943	WHO ICTRP	NCT01476995	Prognostic Indicators as Provided by the EPIC ClearView	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01476995	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3944	WHO ICTRP	NCT01478646	The Effect of Reflective Breathing Therapy Compared With Conventional Breathing Therapy on Dyspnoea and Activity in Patients With COPD III-IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01478646	E5
3945	WHO ICTRP	NCT01480882	"A Prospective, Cross-over Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Mechanical Percussor "LEGA" Compared With Conventional Chest Physiotherapy in Adults With Chronic Bronchiectasis or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01480882	A3
3946	WHO ICTRP	NCT01481506	Efficacy Of Multiparametric Telemonitoring On Respiratory Outcomes In Elderly People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01481506	E2
3947	WHO ICTRP	NCT01481727	Exacerbation's Prevention in Patients With COPD in GOLD IV Stage (Very Severe) With Non Invasive Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01481727	A3
3948	WHO ICTRP	NCT01482000	Detection and Intervention on Mild/Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Traditional Chinese Medicine Treatment and Application	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01482000	A3
3949	WHO ICTRP	NCT01483534	Evaluation of the Innovative Pulmonary Solutions (IPS) System for Targeted Lung Denervation (TLD) Therapy in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A Safety Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01483534	E2
3950	WHO ICTRP	NCT01483625	A 12 Week Randomised, Placebo-controlled, Double Blind, Parallel Group, Multicenter Trial to Assess the Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide (18mcg) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Experiencing an Acute Respiratory Infection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01483625	A3
3951	WHO ICTRP	NCT01485159	Airflow Limitation in Cardiac Diseases in Europe	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01485159	E5
3952	WHO ICTRP	NCT01486186	Detection and Intervention on Mild/Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Traditional Chinese Medicine Treatment and Application	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01486186	A3
3953	WHO ICTRP	NCT01488019	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety of Long-Term Use of Perforomist® (Formoterol Fumarate) Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01488019	A3
3954	WHO ICTRP	NCT01489241	Renewing Health RCT in Central Greece for the Evaluation of Short-term Telehealth Follow up After Hospital Discharge for COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489241	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3955	WHO ICTRP	NCT01491802	A 4-week Randomized, Double-blind, Crossover Study to Assess the Effect of a New LABA/LAMA Combination Versus LAMA Alone on Exertional Dyspnea, Exercise Endurance and Neuromechanical Coupling in Patients With GOLD Stage II COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01491802	A3
3956	WHO ICTRP	NCT01493544	Prevalence Study and Regular Practice (Diagnosis and Treatment) Among General Practitioners in Populations at Risk of COPD in Latin America	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01493544	E5
3957	WHO ICTRP	NCT01494610	A Comparative Bioavailability Study to Compare the Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Effects of Fluticasone Propionate and Salmeterol Delivered by Fluticasone Propionate/ Salmeterol Combination in a Capsule-based Inhaler and a Multi-dose Dry Powder Inhaler, in Moderate Asthma Patients and Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01494610	A3
3958	WHO ICTRP	NCT01494896	An Open-Label Study to Explore the Impact of Inhaled Treprostinil Sodium on Ventilation Perfusion Matching When Used for Treatment of Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01494896	E5
3959	WHO ICTRP	NCT01495780	Feasibility and Cost Effectiveness of Physiological Monitoring at Home in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01495780	E5
3960	WHO ICTRP	NCT01498081	A Randomised, Double-blind, Placebo and Active Controlled, Multi-centre, 6 Way Cross-over, Single-dose Phase IIa Study to Investigate the Local and Systemic Effects of 3 Different Doses of Inhaled AZD2115 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01498081	A3
3961	WHO ICTRP	NCT01499433	Prospective, Open-label Study of the Efficacy and Safety of Caspofungin for the Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis Underlying Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499433	A3
3962	WHO ICTRP	NCT01499485	Effects of Acetazolamide on the Duration of Mechanical Ventilation in Patients With Metabolic Alkalosis. Phase III Multicenter Double-blinded Clinical Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499485	A3
3963	WHO ICTRP	NCT01499550	Nocturnal Transnasal Insufflation in Patients With COPD and Hypercapnia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01499550	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3964	WHO ICTRP	NCT01505543	Proprioceptive Postural Control and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01505543	E5
3965	WHO ICTRP	NCT01505556	Proprioceptive Postural Control and Diaphragm Paresis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01505556	E5
3966	WHO ICTRP	NCT01507415	Do the SPPB and 4-metre Gait Speed Predict Hospital Readmission in Patients Hospitalised for Acute Exacerbation of COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01507415	E5
3967	WHO ICTRP	NCT01507844	Continuous Positive Airway Pressure Effect on Air Trapping, Endurance Time in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01507844	E5
3968	WHO ICTRP	NCT01509703	Respiratory Physiology Measurements Under Transnasal High Flow Therapy in Patients With Tracheostoma After Long Term Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01509703	E5
3969	WHO ICTRP	NCT01510041	Effects of Respiratory Muscle Training and Respiratory Exercise in Exercise Tolerance, Performing Daily Life Activities and Quality of Life of Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01510041	E2
3970	WHO ICTRP	NCT01512043	Breathing Control in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Intervention With Device-guided Breathing Control in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512043	E5
3971	WHO ICTRP	NCT01512836	A Randomized Controlled Trial to Determine Outcome and Cost Effectiveness of Case Management of Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a Danish Setting	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512836	E2
3972	WHO ICTRP	NCT01512992	Renewing Health RCT in Catalonia for the Evaluation of Home Telehealth Follow-up After Hospital Discharge for COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512992	E5
3973	WHO ICTRP	NCT01513460	A Multicenter, Randomized, Blinded, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety of NVA237 Compared to Tiotropium Added on to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513460	A3
3974	WHO ICTRP	NCT01513616	Mechanisms of Dyspnea Relief Following Exercise Training in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513616	E5
3975	WHO ICTRP	NCT01513655	Home Non Invasive Ventilation (NIV) Treatment for COPD-patients After a NIV-treated Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513655	A3
3976	WHO ICTRP	NCT01513980	RENEWING HEALTH - Large Scale Pilot in Veneto Region: Life-long Monitoring in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513980	E2
3977	WHO ICTRP	NCT01514266	Effect of Curcumin on Lung Inflammation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01514266	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3978	WHO ICTRP	NCT01515709	Is the Short Physical Performance Battery a Useful Outcome Measure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease ?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01515709	E5
3979	WHO ICTRP	NCT01516437	A Study to Assess Immunity to Specific Microbial Antigens in Healthy Smokers and Non-smokers and in Subjects With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Aged Between 45-75 Years	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516437	A3
3980	WHO ICTRP	NCT01516528	Assessment of Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in European Symptomatic Subjects From Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516528	E5
3981	WHO ICTRP	NCT01518075	Breathing-swallowing Interaction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for an Acute Exacerbation: Impact of Non Invasive Ventilation. Physiological Evaluation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01518075	E5
3982	WHO ICTRP	NCT01520064	Post Market Registry Study of the AeriSeal System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520064	E5
3983	WHO ICTRP	NCT01520376	A Prospective Randomized Trial to Assess the Efficacy of an Early Psychiatric Intervention (Psychiatric Counseling) Compared to Usual Care in a Cohort of Patients Hospitalized for an Acute Exacerbation of COPD in Prevention of Re-exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520376	E2
3984	WHO ICTRP	NCT01520740	Collateral Ventilation Effects on Response to AeriSeal System Treatment in Upper Lobe Predominant Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520740	A3
3985	WHO ICTRP	NCT01521377	A Randomised, Placebo-controlled, Incomplete Block, Four Period Crossover , Repeat Dose Study to Evaluate the Effect of the Inhaled GSK573719/Vilanterol Combination and GSK573719 Monotherapy on Electrocardiographic Parameters, With Moxifloxacin as a Positive Control, in Healthy Subjects.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521377	E5
3986	WHO ICTRP	NCT01521390	Randomized, Double-blind, 5 Period Cross Over Study Assessing Lung Function in Healthy Volunteers Following Single Inhalations of GSK573719 Inhalation Powder From Two Configurations of the Novel Dry Powder Inhaler	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521390	E5
3987	WHO ICTRP	NCT01521572	Effect of the Use of Salbutamol on the Mechanical Properties of the Respiratory System of Healthy Individuals, Smokers and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521572	E5
3988	WHO ICTRP	NCT01522092	The Effect of Escitalopram on Exacerbation Rates and Quality of Life in Patients With Anxiety Associated With Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522092	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
3989	WHO ICTRP	NCT01522729	Impact of Somatosensory Feedback on Peripheral Muscle Fatigue and Exercise Tolerance in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522729	E5
3990	WHO ICTRP	NCT01522859	The Efficacy of Telehealth Monitoring in the Management of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522859	E2
3991	WHO ICTRP	NCT01523470	A Pilot Randomised Controlled Trial of Withdrawal of Non-invasive Ventilation in COPD Patients With Acute Hypercapnic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01523470	A3
3992	WHO ICTRP	NCT01526642	Home Non-invasive Ventilation Versus Long-term Oxygen Therapy in COPD Survivors of Acute Hypercapnic Respiratory Failure. A Multicenter Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01526642	A3
3993	WHO ICTRP	NCT01527773	The Obstructive Pulmonary Disease Outcomes Cohort of Switzerland (TOP DOCS): Phenotypes and Vascular Damage in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01527773	E5
3994	WHO ICTRP	NCT01528267	A Randomised, Double Blind, Sham Controlled Trial of Autologous Blood Lung Volume Reduction	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01528267	A3
3995	WHO ICTRP	NCT01529489	Effect of the Combined (Aerobic/Resisted) and Interval Physical Training on Oxygen Uptake and Heart Rate On-kinetics Responses in Patients With Moderate to Very Severe COPD: Double-blind, Randomized, Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01529489	E5
3996	WHO ICTRP	NCT01529632	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Once Daily QVA149 Versus the Once Daily Concurrent Administration of QAB149 Plus NVA237 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01529632	A3
3997	WHO ICTRP	NCT01530412	Long Term Evaluation of Activity Levels Post Pulmonary Rehabilitation: 1 Year Follow-up	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01530412	E2
3998	WHO ICTRP	NCT01536262	A Randomised, Double-blind, Parallel-group Study to Assess the Safety and Efficacy of 52 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed-dose Combination (2.5µg / 5µg, 5µg / 5µg) and Olodaterol (5 µg) Delivered by the RESPIMAT Inhaler in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536262	A3
3999	WHO ICTRP	NCT01536587	Effects of Bronchodilatation With Salmeterol on the Autonomic Nervous System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536587	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4000	WHO ICTRP	NCT01537627	Effects of a Long-term Physical Training Program on Pulmonary and Systemic Aspects in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01537627	E2
4001	WHO ICTRP	NCT01538667	Non-blinded, Single Dose, Single Centre Trial to Assess the Pulmonary Deposition as Well as Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of 99mTc Labeled Ciprofloxacin When Delivered as a Single Dose From a Dry Powder Inhaler to Healthy Subjects With and Without Charcoal Block and Patients Suffering From Bronchiectasis and COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01538667	E5
4002	WHO ICTRP	NCT01539421	The Use of Home Exercise Program Based on Interactive Entertainment Computer System in Patients With Moderate to Severe COPD: Its Feasibility and Effects on Exercise Performance, Physical Activity, Dyspnea, and Quality of Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01539421	E5
4003	WHO ICTRP	NCT01539434	Behavioral Medicine Intervention to Maintain Physical Capacity and Level of Physical Activity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01539434	A3
4004	WHO ICTRP	NCT01541852	An Evaluation Of Losmapimod in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Systemic Inflammation Stratified Using Fibrinogen (EVOLUTION)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01541852	A3
4005	WHO ICTRP	NCT01543217	Use of a Respiratory Care Practitioner Disease Management (RCP-DM) Program for Patients Hospitalized With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543217	E2
4006	WHO ICTRP	NCT01543828	A Phase IV, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Exploratory, Single-dose Crossover Study With Indacaterol 75 µg Compared to Placebo, Assessing Time to Patient's Perception of Onset of Effect in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543828	A3
4007	WHO ICTRP	NCT01543919	A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Once-Daily Orally Administered PH-797804 For 12 Weeks In Adults With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On A Background Of Tiotropium Bromide	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01543919	A3
4008	WHO ICTRP	NCT01544543	Validation of HealthCare Standards in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01544543	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4009	WHO ICTRP	NCT01545011	Effects of Inspiratory Muscle Training Combined With a Pulmonary Rehabilitation Program Versus a Program of Pulmonary Rehabilitation Alone on Dyspnea: a Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01545011	E5
4010	WHO ICTRP	NCT01545128	A Retrospective Case-control Study Comparing the Direct Healthcare Costs of Conventionally Managed COPD Patients With Those Who Have Completed a Pulmonary Rehabilitation Programme	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01545128	E5
4011	WHO ICTRP	NCT01549028	The Prevalence, Correlations and Effectiveness of Intervention of Osteoporosis in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549028	E2
4012	WHO ICTRP	NCT01549483	Differences in Small Airways Disease Between Asymptomatic and Symptomatic Subjects With Airway Hyperresponsiveness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549483	E5
4013	WHO ICTRP	NCT01550679	Early Detection of COPD Patients in GOLD 0 (Smokers) Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01550679	E5
4014	WHO ICTRP	NCT01551082	Outpatient Chest Tube Management Following Thoracic Resection Improves Patient Length of Stay and Satisfaction Without Compromising Outcomes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551082	E5
4015	WHO ICTRP	NCT01551316	A Phase Ib Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety of Repeated Administration, Intravenous MN-221 in Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551316	E5
4016	WHO ICTRP	NCT01551758	A 12-month, Open Label, Randomised, Effectiveness Study to Evaluate Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder Delivered Once Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) Compared With the Existing COPD Maintenance Therapy Alone in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551758	A3
4017	WHO ICTRP	NCT01551888	A Phase 2a, Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study To Determine The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Acclidinium/Formoterol 400/12 µg Fixed Dose Combination Via Almirall Inhaler And Formoterol 12 µg Via Foradil® Aerolizer® In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551888	A3
4018	WHO ICTRP	NCT01551953	BEAM COPD: Breathing, Education, Awareness and Movement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01551953	A3
4019	WHO ICTRP	NCT01552031	Monitoring COPD Patients at Home by a Forced Oscillation Technique Device	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01552031	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4020	WHO ICTRP	NCT01553812	The Assessment of Airway Resistance and Airtrapping in Elderly COPD Patients by Forced Oscillation Technique (FOT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01553812	E5
4021	WHO ICTRP	NCT01554072	Home-based Pulmonary Rehabilitation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01554072	E2
4022	WHO ICTRP	NCT01554488	Inhaled Fluticasone Effects on Upper Airway Patency in Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01554488	E5
4023	WHO ICTRP	NCT01554774	Observational Study of Comparison of Echocardiographic Markers of Right Ventricular Function and Electrocardiographic Signs of Chronic Cor Pulmonale in Elderly Patient With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01554774	E5
4024	WHO ICTRP	NCT01555593	Effect of Prolonged Decubitus on Bronchial Inflammation in COPD Patients Evaluated by Expired NO Concentration Assessment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01555593	A3
4025	WHO ICTRP	NCT01556139	Evaluation of the Effectiveness of Respiratory Muscle Training by the Technique of Hypocapnia Hyperpnea (Spirotiger) in COPD and CHF Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01556139	E5
4026	WHO ICTRP	NCT01558817	Changing the Paradigm of In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation With Informed Assent	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01558817	E2
4027	WHO ICTRP	NCT01559051	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Intra-venous Implantation of Autologous Adipose-Derived Stem Cells in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01559051	A3
4028	WHO ICTRP	NCT01560741	Randomized Trial Comparing Telemedicine Monitoring and Titration in Patients Initiating Non-invasive Ventilation With Usual Care (TELEMOTINIV Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01560741	E2
4029	WHO ICTRP	NCT01561625	Signaling Pathway Activation in the Quadriceps of Patients With COPD After an Acute Bout of Resistance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01561625	E5
4030	WHO ICTRP	NCT01563757	An Investigation Into The Potential Roles Of Vasoactive Intestinal Peptide And Substance P In The Pathophysiology Of Plastic Bronchitis And Protein Losing Enteropathy In Children With Palliated Single Ventricle Physiology	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01563757	E5
4031	WHO ICTRP	NCT01564043	Internet Walking Program and Pedometer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01564043	E5
4032	WHO ICTRP	NCT01564953	Vitamin D, Magnesium And Calcium In Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01564953	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4033	WHO ICTRP	NCT01566604	A 26-week Treatment, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of NVA237 (50 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566604	A3
4034	WHO ICTRP	NCT01566773	A Randomized, Double Blind (Test Products and Placebo), Chronic Dosing (14 Days), Four Period, Eight Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross Over, Multi Center Study to Assess Efficacy and Safety of Six Doses of PT001 in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Spiriva® Handihaler® (Tiotropium Bromide, Open Label) as An Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566773	A3
4035	WHO ICTRP	NCT01566968	Novel Endpoints in Cough Challenge Testing.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01566968	E5
4036	WHO ICTRP	NCT01571999	A Single-blind, Non-randomized Pharmacokinetic and Safety Study of Single Dose of GSK573719 and GSK573719 + GW642444 Combination in Healthy Subjects and in Subjects With Severe Renal Impairment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01571999	E5
4037	WHO ICTRP	NCT01572792	A Phase III, Long-term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01572792	A3
4038	WHO ICTRP	NCT01572948	A Placebo-controlled Trial of Roflumilast (Daliresp) on Markers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01572948	E5
4039	WHO ICTRP	NCT01573481	Pressure Controlled Ventilation Versus Pressure Support Ventilation During the Night: New Strategy of Mechanical Ventilation Weaning?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01573481	E5
4040	WHO ICTRP	NCT01575327	Using a Closed-loop System for Oxygen Delivery (FreeO2) to Optimize Exercise Tolerance During Walk in Patients With COPD, Oxygen Therapy and Hypercapnia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01575327	E5
4041	WHO ICTRP	NCT01576068	Efficiency of COPD Case Finding Program by Spirometry in High-risk Customers of Urban Community Pharmacies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01576068	E2
4042	WHO ICTRP	NCT01577329	Mindfulness Mediation Intervention in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01577329	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4043	WHO ICTRP	NCT01577680	An Open-label, Non-randomized, Pharmacokinetic and Safety Study of Single Dose GSK573719 + GW643444 (VI) Combination and Repeat Doses of GSK573719 in Healthy Subjects and in Subjects With Moderate Hepatic Impairment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01577680	E5
4044	WHO ICTRP	NCT01580072	REgions of Europe WorkiNg toGether for HEALTH (Renewing Health)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580072	E2
4045	WHO ICTRP	NCT01580215	Long Term Follow up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580215	E5
4046	WHO ICTRP	NCT01580423	The Role of Substance P on Percpetion of Breathlessness	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01580423	E5
4047	WHO ICTRP	NCT01581086	Identify and Characterize Populations at Risk for Developing Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01581086	E5
4048	WHO ICTRP	NCT01582958	The Effect of Osteopathic Manipulative Treatment on Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Correlating Pulmonary Function Tests With Biochemical Alterations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01582958	E5
4049	WHO ICTRP	NCT01584739	A Phase I, Single Centre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Inhaled Doses of AZD8683 in Healthy Volunteers and COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01584739	E5
4050	WHO ICTRP	NCT01587079	A Randomized, Double Blind, (Test Products), Chronic Dosing (7 Days), Four Period, Eight Treatment , Incomplete Block, Cross Over, Multi Center Study to Assess Efficacy and Safety of Five Doses of PT003, One Dose of PT001 and One Dose of PT005 in Patients With Moderate to Severe COPD, Compared With Spiriva® Handihaler® (Tiotropium Bromide 18 µg, Open Label) as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01587079	A3
4051	WHO ICTRP	NCT01592656	Long-term Effects of Non-invasive Ventilation in Hypercapnic COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01592656	A3
4052	WHO ICTRP	NCT01596023	Evaluation of Effect of Breathe Ventilation System on Work of Breathing in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01596023	E5
4053	WHO ICTRP	NCT01597882	Improved Targeting of Admission Avoidance Interventions in Older People With Long-term Conditions:An Observational,Longitudinal Study Exploring the Feasibility of Measures of Strength as a Monitoring Aid in Patients Receiving Case Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01597882	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4054	WHO ICTRP	NCT01599871	Multicenter 52 Weeks Double Blind Placebo-controlled Trial for the Assessment of Theophylline on Top of Combination Therapy in Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01599871	A3
4055	WHO ICTRP	NCT01599884	Effects of High-Dose N-Acetylcysteine on Respiratory Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial-1	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01599884	E2
4056	WHO ICTRP	NCT01601977	Validation of the AVAPS AE Algorithm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Non-randomised Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01601977	A3
4057	WHO ICTRP	NCT01602237	Preventing Respiratory Health Problems in Bakery Employees.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01602237	E5
4058	WHO ICTRP	NCT01602523	Effect of Symbicort on Sleep Quality in Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01602523	A3
4059	WHO ICTRP	NCT01606930	A Pilot Study to Improve Patient-Doctor Communication	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01606930	E5
4060	WHO ICTRP	NCT01607398	A 12-week Randomised, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Anti-inflammatory Effects of ADOAIR® 50/250mcg Twice Daily Compared With Placebo Twice Daily in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01607398	A3
4061	WHO ICTRP	NCT01608490	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01608490	A3
4062	WHO ICTRP	NCT01610037	A Placebo and Active Controlled Study to Assess the Long-term Safety of Once Daily QVA149 for 52 Weeks in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01610037	A3
4063	WHO ICTRP	NCT01610921	Determining the Optimal Dry Powder Adenosine Provocation Test to Assess Small Airways Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01610921	E5
4064	WHO ICTRP	NCT01611870	Engineering Validation of the AVAPS-AE Algorithm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01611870	E5
4065	WHO ICTRP	NCT01612572	A Registry Study on Safety Surveillance of Xiyanping (a Chinese Medicine Injection) Used in China	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01612572	E5
4066	WHO ICTRP	NCT01612793	Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation With the AlphaCore Device for Management of Bronchoconstriction in Patients Hospitalized With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01612793	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4067	WHO ICTRP	NCT01613326	A 12-week Treatment, Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NVA237 (50 µg o.d.) Compared to Tiotropium (18 µg o.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01613326	A3
4068	WHO ICTRP	NCT01615484	Ex-vivo Perfusion and Ventilation of Lungs Recovered From Non-Heart-Beating Donors to Assess Transplant Suitability	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01615484	A3
4069	WHO ICTRP	NCT01615783	Clinical and Economic Burden of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Medicaid Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01615783	E5
4070	WHO ICTRP	NCT01618721	Detection and Characterization of Pulmonary Disease by Transthoracic Doppler (TTD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01618721	E5
4071	WHO ICTRP	NCT01619098	Evaluating Sequential Strategies to Reduce Readmission in a Diverse Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619098	E2
4072	WHO ICTRP	NCT01619540	Study of the Valsalva Manœuvre in the Diagnosis of Left Ventricular Failure During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619540	E5
4073	WHO ICTRP	NCT01620645	The Mechanisms of Inflammation and Immunity in COPD and Their Relationship to Exacerbations and Disease Progression.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01620645	E5
4074	WHO ICTRP	NCT01621685	The Role of Age on the Human Cough Reflex	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01621685	E5
4075	WHO ICTRP	NCT01624792	Eicosapentaenoic Acid and Protein Modulation to Induce Anabolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Aim 2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01624792	E5
4076	WHO ICTRP	NCT01626521	Value of Prothrombin Fragment F1+2 in the Diagnosis of Pulmonary Embolism in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626521	E5
4077	WHO ICTRP	NCT01626937	Multicenter National Randomized Controlled Open Label Study Assessing Interest of Non Invasive Ventilation in out-of Hospital Setting During Acute Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. VeNIS BPCO	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626937	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4078	WHO ICTRP	NCT01627327	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared With Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily Via the HandiHaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627327	A3
4079	WHO ICTRP	NCT01627418	Warm Homes for Elder New Zealanders: a Community Trial of People With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627418	E2
4080	WHO ICTRP	NCT01627639	A Randomized Trial to Evaluate Effectiveness of Acetazolamide in COPD Patients Developing Metabolic Alkalosis During Invasive Mechanical Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627639	A3
4081	WHO ICTRP	NCT01627743	CorRELATION Between Patient Perception of the Ability to Perform Morning Activities and Findings on Clinical Examination in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01627743	E5
4082	WHO ICTRP	NCT01630200	Effects of ROFLUMILAST on Markers of Subclinical Atherosclerosis In Stable COPD; the ELASTIC-trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01630200	A3
4083	WHO ICTRP	NCT01631019	Influence of Long-term Cell-phone Based Home Exercise on Biomarkers, Skeletal Muscle and Mortality in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01631019	A3
4084	WHO ICTRP	NCT01631162	Application of Nanotechnology and Chemical Sensors for Lung Diseases by Respiratory Samples	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01631162	E2
4085	WHO ICTRP	NCT01633697	Study of the Effects of Education on Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01633697	E5
4086	WHO ICTRP	NCT01634620	Use of FeNO to Identify Eosinophilic Inflammation in Patients Age 40 Years and Above With Chronic Obstructive Airways Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01634620	E5
4087	WHO ICTRP	NCT01635361	Understanding and Appraising the New Medicine Service in England	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01635361	E2
4088	WHO ICTRP	NCT01636076	A Randomized, Double-blind, 12-week Treatment, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) Compared With Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate (50 µg/500 µg b.i.d.) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636076	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4089	WHO ICTRP	NCT01636401	Efficacy and Safety of 400 µg Twice Daily of Acclidinium Bromide vs. Placebo When Administered to Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636401	A3
4090	WHO ICTRP	NCT01636713	A 24-week Randomised, Double-blind and Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 125/25 Mcg and 62.5/25mcg Inhalation Powder Compared With Placebo Inhalation Powder Delivered Once-daily Via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636713	A3
4091	WHO ICTRP	NCT01636726	WEUKBRE5554: IMI PROTECT (Work Package 2): Use of Long Acting beta2 Adrenoceptor Agonists and Acute Myocardial Infarction (AMI)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01636726	E5
4092	WHO ICTRP	NCT01639274	Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in HIV-patient Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639274	E5
4093	WHO ICTRP	NCT01639963	Effects of High-Dose N-Acetylcysteine on Respiratory Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial-2	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01639963	E5
4094	WHO ICTRP	NCT01640288	Human Lung Regional Ventilation Defect Severity Measured by Fluorine-19 Gas MRI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01640288	A3
4095	WHO ICTRP	NCT01644045	Prehospital Emergency Care of Obstructive Respiratory Emergencies With the Use of Teleconsultation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644045	E5
4096	WHO ICTRP	NCT01644734	Assessment of Health-status of Patients With COPD on Maintenance Therapy With Spiriva HH Measured by CAT Test	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644734	E5
4097	WHO ICTRP	NCT01644916	"Consultation Liaison and Integrated Care for COPD Patients With Psychiatric Co-Morbidity"	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01644916	E2
4098	WHO ICTRP	NCT01645358	Hypercapnic Acute Respiratory Failure: Is the Helmet an Effective Interface?"	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01645358	A3
4099	WHO ICTRP	NCT01645800	Effects of Lysozyme On Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Randomised Placebo-Controlled Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01645800	A3
4100	WHO ICTRP	NCT01646008	Correlation Between Carbon Dioxide Measured in End of Exhalation and Arterial Blood in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Intensive Care Unit With Nasal Cannula	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01646008	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4101	WHO ICTRP	NCT01646424	Validation of Questionnaire and Assessment of Patient Satisfaction for Budesonide/Formoterol Fix Combination DPI in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01646424	E5
4102	WHO ICTRP	NCT01648621	Program of Integrated Care for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01648621	E2
4103	WHO ICTRP	NCT01649310	Effects of Whole Body Vibration Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: a Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01649310	E5
4104	WHO ICTRP	NCT01650480	HELPPing Older People With Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Towards the End of Their Lives: Developing, Piloting and Refining a Practical Intervention (HELP-COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01650480	E2
4105	WHO ICTRP	NCT01651676	Evaluation of the VQ11 Auto-questionnaire of Quality of Life in Pneumology Investigation, During the Implementation of a Long-acting Bronchodilator Treatment of Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01651676	E5
4106	WHO ICTRP	NCT01653730	A Comparative Pilot Study of the Efficacy of Three Portable Oxygen Concentrators During a 6-Minute Walk Test in Patients With Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653730	E5
4107	WHO ICTRP	NCT01655199	Measurement of Exertional Dyspnea in the Primary Care Setting in Patients With COPD, Phase III: Sensitivity of the Step Test to Detect Improvement in Dyspnea Following Bronchodilation in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01655199	E5
4108	WHO ICTRP	NCT01655667	Improving Diagnosis of COPD Through Characterisation of Comorbidities Present at, and Healthcare Utilisation Prior to, Diagnosis of COPD in UK. A Retrospective Primary Care Database.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01655667	E5
4109	WHO ICTRP	NCT01656421	Assessment of Risk in Chronic Airways Disease Evaluation (ARCADE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01656421	E5
4110	WHO ICTRP	NCT01657487	Comparing Treatment Efficacy With High and Medium Dose of Fluticasone in Combination With Salmeterol in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01657487	A3
4111	WHO ICTRP	NCT01658020	Clinical Trials to Evaluate Efficacy and Safety of Zabofloxacin Tablet 400mg and Moxifloxacin Tablet 400mg After Multi-dose Oral Administration in Patients With Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658020	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4112	WHO ICTRP	NCT01658046	Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation as an Adjunct to Exercise Training in Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658046	E5
4113	WHO ICTRP	NCT01661244	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Two Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Treatment With Single and Repeat Doses of Inhaled RV568 in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01661244	E5
4114	WHO ICTRP	NCT01661374	The Effect of Humidification on Mucus Rheology	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01661374	E5
4115	WHO ICTRP	NCT01662986	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel Group, Multi Center Study to Assess the Safety and Efficacy of Tiotropium Bromide (18 µg) Delivered Via the HandiHaler® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects Recovering From Hospitalization for an Acute Exacerbation (Hospital Discharge Study 2)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01662986	A3
4116	WHO ICTRP	NCT01663948	International Plastic Bronchitis Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663948	E5
4117	WHO ICTRP	NCT01663987	A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel Group, Multi Center Study to Assess the Safety and Efficacy of Tiotropium Bromide (18 µg) Delivered Via the HandiHaler® in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects Recovering From Hospitalization for an Acute Exacerbation (Hospital Discharge Study 1)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01663987	A3
4118	WHO ICTRP	NCT01664767	Placebo Controlled Study Evaluating the Modulatory Effects of Sulfur Thermal Water Inhalation on Superoxide Anion Levels in Exhaled Breath Condensate in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01664767	E5
4119	WHO ICTRP	NCT01671540	Evaluation of the Effects of Intrapulmonary Percussive Ventilation Using Functional Respiratory Imaging	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01671540	E5
4120	WHO ICTRP	NCT01673685	Randomised Crossover Trial of Portable Oxygen Cylinders Versus Battery Powered Portable Oxygen Concentrators	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01673685	A3
4121	WHO ICTRP	NCT01676688	Safety Study of Alfalastin (Human Alpha-1 Antitrypsin, 33.33 mg/ml) Administered at Home to Patients Suffering From Severe Forms of Primary Deficiency in Alpha-1 Antitrypsin, Phenotype PIZZ or PISZ, With Pulmonary Emphysema.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01676688	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4122	WHO ICTRP	NCT01679314	A Prospective, Single Site, Randomized, Controlled, Parallel Group Study in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Stage III and IV Using AlphaCore or Sham (Control, Not Active) as a Prophylactic Treatment	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679314	E5
4123	WHO ICTRP	NCT01679782	Phase 1 Impact of Nocturnal Desaturations on Central Motor Drive in COPD Patients: A New Insight on the Systemic Effects of the Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679782	E5
4124	WHO ICTRP	NCT01679808	Pressure Dependent Tracheal Obstruction in Copd Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01679808	E5
4125	WHO ICTRP	NCT01682018	Clinical Trial to Evaluate the Value of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valves in Patients With Single Lung Transplantation and Overinflation of the Native Lung	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682018	E5
4126	WHO ICTRP	NCT01682447	Pulmonary Rehabilitation: Effects on Cognitive Functioning, Mood, Anxiety, and Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682447	E5
4127	WHO ICTRP	NCT01682850	Pulmonary Rehabilitation Before Lung Cancer Resection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682850	E5
4128	WHO ICTRP	NCT01682863	A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682863	A3
4129	WHO ICTRP	NCT01684384	Correlation of Functional Respiratory Imaging Parameters With Lung Function Parameters and Patient Reported Outcome Measures During Exacerbation of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01684384	E5
4130	WHO ICTRP	NCT01686893	STIT-1 Evaluation of Safety and Efficacy of Shorttime TNI Treatment in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01686893	E5
4131	WHO ICTRP	NCT01690949	Single-blind Evaluation of the Effect of PUR118 on Ozone Induced Airway Inflammation in Healthy Normal Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01690949	E5
4132	WHO ICTRP	NCT01691131	Effects of Two Training Protocols in Physical Activity in Daily Life and Balance in Patients With COPD: Land Versus Water	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691131	E2
4133	WHO ICTRP	NCT01691482	A 4-Week Randomized Cross-Over Study to Evaluate Daily Lung Function Following the Administration of Albuterol/Salbutamol and Ipratropium in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691482	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4134	WHO ICTRP	NCT01691547	A Randomized, Double-blind, Single Dose, Four Way Cross-over Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol Following Single Inhaled Doses of Umeclidinium/Vilanterol Blend + Fluticasone Furoate, Umeclidinium + Vilanterol, Fluticasone Furoate + Vilanterol and Fluticasone Furoate + Umeclidinium in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691547	E5
4135	WHO ICTRP	NCT01691885	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01691885	A3
4136	WHO ICTRP	NCT01692444	Role of Fibrocytes in the Bronchial Remodelling of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01692444	E5
4137	WHO ICTRP	NCT01693003	Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Assess the Effects of Indacaterol 150 µg d.o. Compared to Tiotropium Bromide 5 µg d.o. on Dyspnea, Dynamic Pulmonary Hyperinflation and Exercise Tolerance in Patients With Moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01693003	A3
4138	WHO ICTRP	NCT01693146	Evaluation of Safety and Efficacy of Short-time TNI® Treatment in Patients With COPD and Hypercapnia Acute Testing of Oxygen Demand Using TNI® vs. Standard Insufflation in COPD Patients With Hypercapnia at Rest	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01693146	E5
4139	WHO ICTRP	NCT01694628	Psychosocial-Behavioral Therapy for Patients With Advanced COPD and Depression	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694628	E5
4140	WHO ICTRP	NCT01694732	Efficacy of Varenicline Associated With Intensive Counselling Versus Placebo of Varenicline Associated With Intensive Counselling on Smoking Cessation at the Acute Phase of an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A Multicenter Randomized Double-blind Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694732	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4141	WHO ICTRP	NCT01694771	A Randomised, Double Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Olodaterol 5µg (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) Compared to Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Placebo (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[ANHELTO TM 1]	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694771	A3
4142	WHO ICTRP	NCT01695265	Feel Breathe, Restriction Device Ventilatory Nasal (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01695265	E5
4143	WHO ICTRP	NCT01696058	A Randomised, Double Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 12 Weeks of Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Olodaterol 5µg (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) Compared to Once Daily, Orally Inhaled, Co-administration of Placebo (Delivered by the Respimat® Inhaler) and Tiotropium 18µg (Delivered by the HandiHaler®) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[ANHELTO TM 2]	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01696058	A3
4144	WHO ICTRP	NCT01696916	Development of the Partial Pressure of Carbon Dioxide During 6-min Walking Test and at Night in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01696916	E5
4145	WHO ICTRP	NCT01697332	Functional Applications of Hyperpolarized 129Xe MRI	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697332	A3
4146	WHO ICTRP	NCT01697696	A Multi-center, Randomized, Double-blind, 52-week Study to Assess the Safety of NVA237 Compared to QAB149 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697696	A3
4147	WHO ICTRP	NCT01698151	Prognosis and Treatment of COPD in Primary Care-use of Biomarkers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01698151	E5
4148	WHO ICTRP	NCT01699685	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Single-dose Study to Assess the Effect of the QAB149 and NVA237 Combination Versus QAB149 Alone on Inspiratory Capacity in Patients With Moderate or Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01699685	A3
4149	WHO ICTRP	NCT01700296	COPD, Inflammation and Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01700296	E2
4150	WHO ICTRP	NCT01701869	Microbiology & Immunology of the Chronically-inflamed Airway (RESP RES-001 (117027))	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701869	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4151	WHO ICTRP	NCT01701934	Impact of Roflumilast on Visceral Adiposity and MetaBolic Profile in Chronic Obstructive Lung Disease: a Randomized and Controlled Trial: the RAMBO Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701934	A3
4152	WHO ICTRP	NCT01702363	A 52-week, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 Mcg Once-daily Via Novel Dry Powder Inhaler (nDPI) in Japanese Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01702363	A3
4153	WHO ICTRP	NCT01703052	A Placebo-controlled Double-blind Single and Repeated Ascending Dose Study to Investigate the Safety and Tolerability of Inhaled CHF 6001 in Healthy Volunteers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703052	E5
4154	WHO ICTRP	NCT01703416	CorRELation Between Patient PErception of the Ability to Perform Morning Activities and Findings on Clinical Examination in COPD Patients Receiving Inhaled Combined Therapy (Corticosteroid/Long Acting β 2-agonist) - RELIEF Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703416	E5
4155	WHO ICTRP	NCT01703624	An Investigation of the Efficacy, Tolerability and Safety of a Range of Doses of Orally Inhaled Glycopyrronium Bromide (PSX1002-GB pMDI) in Male and Female Patients With Moderate or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703624	A3
4156	WHO ICTRP	NCT01703845	A Randomised, Open-label, Parallel-group Trial to Assess Pharmacokinetics and Safety of Tiotropium + Olodaterol Fixed-dose Combination (2.5 μ g/ 5 μ g, 5 μ g/ 5 μ g) Delivered by the RESPIMAT Inhaler After 3 Weeks Once Daily Treatment in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01703845	E5
4157	WHO ICTRP	NCT01704404	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multiple-Dose, Five-Period, Incomplete-Block, Crossover Study to Examine the Pharmacodynamics, Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of TD-4208 for 7 Days in Subjects Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01704404	A3
4158	WHO ICTRP	NCT01706328	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25 Mcg Once Daily Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50 Mcg Twice Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01706328	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4159	WHO ICTRP	NCT01706536	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of EP-101 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLDEN-2 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease Via Electronic Nebulizer)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01706536	A3
4160	WHO ICTRP	NCT01708278	Phase I/II Study to Determine the Safety and Efficacy of Quercetin in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01708278	A3
4161	WHO ICTRP	NCT01709864	A 12-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NVA237 in Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709864	A3
4162	WHO ICTRP	NCT01709903	A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol / Glycopyrronium Bromide) Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709903	A3
4163	WHO ICTRP	NCT01710449	Evaluation of Regional Ventilation in Normal Subjects and Subjects With Airway and Lung Disorders (COPD, Asthma, Emphysema, Small Airway Disease and Cystic Fibrosis) Using ¹⁹ F MRI of Inert Perfluorinated Gases Mixed With Oxygen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01710449	E5
4164	WHO ICTRP	NCT01712386	The Effects of Dietary Nitrate Supplementation on the Oxygen Cost of Moderate-Intensity Exercise and Functional Capacity in Mild-Moderate COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712386	E5
4165	WHO ICTRP	NCT01712516	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712516	A3
4166	WHO ICTRP	NCT01712854	Investigating the Effects of Symbicort on the Ventilatory Kinematics in Patients With Obstructive Disease With Optoelectronic Plethysmography	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01712854	A3
4167	WHO ICTRP	NCT01713075	Symbicort Turbuhaler 30/60 Special Clinical Experience Investigation for Long-term Use for COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01713075	E5
4168	WHO ICTRP	NCT01713335	Proteasis Evaluation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01713335	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4169	WHO ICTRP	NCT01713413	Effects of an Oxymizer Versus Conventional Nasal Cannula on Endurance Time in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease IV (COPD) or Interstitial Lung Disease (ILD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01713413	E5
4170	WHO ICTRP	NCT01715298	A 12-week Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NVA237 in Stable COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01715298	A3
4171	WHO ICTRP	NCT01715311	A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy of Indacaterol With That of Placebo in Patients With COPD Who Have Not Previously Received Maintenance COPD Medication, Using Blinded Tiotropium as Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01715311	A3
4172	WHO ICTRP	NCT01715337	Effects of Pulmonary Rehabilitation on Muscle Fibre Composition and Capillaries in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01715337	E5
4173	WHO ICTRP	NCT01716520	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium 62.5mcg, Vilanterol 25mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01716520	A3
4174	WHO ICTRP	NCT01716598	IPS-II Study: Evaluation of the Innovative Pulmonary Solutions (IPS) System for Targeted Lung Denervation (TLD) Therapy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A Pilot Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01716598	E2
4175	WHO ICTRP	NCT01718067	Efficacy of Vakum Technology in Patients With Chronic Hypersecretion.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718067	E5
4176	WHO ICTRP	NCT01718496	Physiological Mechanisms of Dyspnea Relief and Improved Exercise Tolerance After Treatment With Oral Morphine in Patients With Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01718496	A3
4177	WHO ICTRP	NCT01719263	Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance (STEP-UP) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01719263	E2
4178	WHO ICTRP	NCT01719822	Physical Activity Augmentation Using Pedometers During Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01719822	E5
4179	WHO ICTRP	NCT01720680	Open-label, Prospective Exploratory Study to Assess the Effects of the AlphaCore® Device on Central and Peripheral Airway Dimensions in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01720680	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4180	WHO ICTRP	NCT01722370	Can Muscle Dysfunction in COPD be Altered by Oxygenation in Patients With Intermittent Hypoxia on Exertion?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01722370	A3
4181	WHO ICTRP	NCT01722773	Trial of Non-invasive Ventilation for Stable COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01722773	E2
4182	WHO ICTRP	NCT01726244	Effectiveness of an Self-care Program in the Prevention of Admissions of Patients With Hospitalizations Potentially Avoidable: Randomized Clinical Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01726244	E2
4183	WHO ICTRP	NCT01727024	Study to Evaluate the Preference, Satisfaction and Correct Use of Inhalers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727024	A3
4184	WHO ICTRP	NCT01727037	A Feasibility and Safety Study of Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation for the Treatment of Severe Bullous Emphysema (BIABI Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727037	A3
4185	WHO ICTRP	NCT01727141	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727141	A3
4186	WHO ICTRP	NCT01727219	COPD Assessment Test Can Predict Depression	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727219	E5
4187	WHO ICTRP	NCT01727518	The Austrian LEAD (Lung hEart sociAl boDy) Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01727518	E5
4188	WHO ICTRP	NCT01728220	A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel, Randomized, Clinical Dose-Confirming Study Of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide (iNO) In Subjects With World Health Organization (WHO) Group 3 Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) On Long Term Oxygen Therapy (LTOT)INHALE 1	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728220	A3
4189	WHO ICTRP	NCT01728571	LungVITamin D and Omega-3 Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728571	E2
4190	WHO ICTRP	NCT01730404	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 (1200 µg Daily) in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730404	A3
4191	WHO ICTRP	NCT01731015	A Pilot Study for Evaluation of Regional Lung Function in Normal Subjects and Subjects With Airway and Lung Disorders Using 1H Magnetic Resonance Imaging With Oxygen as a Contrast Agent	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01731015	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4192	WHO ICTRP	NCT01734473	Casein Protein and Leucine Supplementation to Induce Anabolism in COPD Patients and Healthy Elderly	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01734473	E5
4193	WHO ICTRP	NCT01734629	Pulmonary Disease in Patients Referred for Coronary CT and Association Between Spirometric Abnormalities and Coronary Calcium Score.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01734629	E5
4194	WHO ICTRP	NCT01739387	A Randomised, Open-label, Cross-over Study of Flutiform® BAI and Flutiform® pMDI Devices in Adolescents and Adult Subjects With Persistent Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to Assess Patient Handling.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01739387	E5
4195	WHO ICTRP	NCT01739751	Effect of a Program of Physical Activity Enhancement Using Pedometers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01739751	E5
4196	WHO ICTRP	NCT01739790	Effects of High-Dose N-Acetylcysteine on Respiratory Health Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial-3	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01739790	E5
4197	WHO ICTRP	NCT01741480	Comparing an Early Warning Alert With a Standardized Triage Intervention to Standard Care for the Management of Hospitalized Patients on General Hospital Wards.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01741480	E5
4198	WHO ICTRP	NCT01741935	Is COPD Patient Mobility in Combination With Other Parameters a Sensitive Measure and Predictive Indicator for Early Detection of Exacerbations in COPD?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01741935	E5
4199	WHO ICTRP	NCT01742338	Determining Optimal Dose of Corticosteroids in COPD Exacerbations: A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01742338	A3
4200	WHO ICTRP	NCT01744028	A 52-week Multi-center Randomized Trial to Evaluate Remote Patient Monitoring Using the EXACT Patient-reported Outcome Tool on Reduction of Hospitalizations From Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Compared to Those Managed by Usual Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01744028	E2
4201	WHO ICTRP	NCT01744093	Doxycycline for COPD in HIV-Infected Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01744093	E2
4202	WHO ICTRP	NCT01745419	Prevalence of Different Haptoglobin Phenotypes in Patients With COPD- Frequent Exacerbators Versus Non Exacerbators	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01745419	E5
4203	WHO ICTRP	NCT01745848	Effect of Roflumilast on Systemic Markers of Bone Metabolism and Endothelial Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01745848	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4204	WHO ICTRP	NCT01747694	The Effectiveness of Multi-respiratory Muscle Training on Respiratory Function in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01747694	E5
4205	WHO ICTRP	NCT01748279	The Effects of Atorvastatin Treatment in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748279	A3
4206	WHO ICTRP	NCT01749462	Oxis 9mcg Turbuhaler Clinical Experience Investigation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01749462	E5
4207	WHO ICTRP	NCT01751113	A Randomised, Double-blind, Double Dummy, 3 Way Cross-over Study Evaluating the Effects of ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Plus Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Compared With the Individual Treatments (Tiotropium Bromide 18mcg Alone and ADOAIR 50/250mcg Alone) in the Treatment of Japanese Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01751113	A3
4208	WHO ICTRP	NCT01753427	Perception of Symptom Variability in Chinese COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01753427	E5
4209	WHO ICTRP	NCT01754844	A Double-blind Placebo-controlled, Randomised, Single Centre, First Time in Man Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Inhaled Doses of AZD7624 in Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01754844	E5
4210	WHO ICTRP	NCT01757015	A 26-week Multi-center Randomized Double-blind Study to Compare Efficacy and Safety of NVA237 Versus Placebo as an add-on to Maintenance Therapy With Fixed-dose Combination Salmeterol/Fluticasone Propionate in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01757015	A3
4211	WHO ICTRP	NCT01758055	Safety Study of Endobronchial Transplantation of Autologous Mesenchymal Stem Cells Derived Bone Marrow in Patients With Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01758055	E2
4212	WHO ICTRP	NCT01758744	TAPIT-1: Treatment of Pulmonary Hypertension Associated COPD With Inhaled Treprostinil-1	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01758744	E5
4213	WHO ICTRP	NCT01759199	The Six-minute Stepper Test : Marker of Exercise Tolerance's Evolution During Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD ?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01759199	E5
4214	WHO ICTRP	NCT01760304	Evaluation of Changes in Cardiac Function in COPD Patients With Resting Hyperinflation After Administration of Budesonide/Formoterol (Symbicort®) Compared With Placebo	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01760304	A3
4215	WHO ICTRP	NCT01761006	A Single-Center Exploratory Study to Evaluate FeNO Using the NIOX MINO® Device in COPD Patients Aged ≥40 Years During and Following Recovery From an Acute COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01761006	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4216	WHO ICTRP	NCT01762774	A Single-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of GSK2256294 in Healthy Volunteers, and Single and Repeat Doses of GSK2256294 in Adult Male Moderately Obese Smokers	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762774	E5
4217	WHO ICTRP	NCT01762800	Evaluating the Control of COPD Symptoms in Patients Treated With Tiotropium Bromide 18mcg Once Daily Alone, ADOAIR 50/250mcg Twice Daily Alone or ADOAIR 50/250mcg Plus Tiotropium Bromide 18mcg	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762800	A3
4218	WHO ICTRP	NCT01762865	Acute Bronchitis in Korea:Associated Microorganisms and Clinical Findings.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762865	E5
4219	WHO ICTRP	NCT01762878	A Single-Centre, Double-Blind, Placebo Controlled Two Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Repeat Doses of GSK2269557 as a Dry Powder in Healthy Subjects Who Smoke Cigarettes	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762878	E1
4220	WHO ICTRP	NCT01762917	Influence of Bag Volume Variation in Inert Gas Rebreathing Pulmonary Blood Flow Measurements on the Reproducibility in Patients With Pulmonary Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01762917	E5
4221	WHO ICTRP	NCT01763463	WEUSKOP6416: Evaluating Serious Pneumonia in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) to Inform Risk Minimization: A Retrospective Observational Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01763463	E5
4222	WHO ICTRP	NCT01764165	Pathogenesis and Outcomes of Sleep Disordered Breathing in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01764165	E2
4223	WHO ICTRP	NCT01766544	Asthma and COPD Guideline Implementation: Lessons Learned on Recruitment of Primary Care Physicians to a Knowledge Translation Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01766544	E2
4224	WHO ICTRP	NCT01768754	Repeatability and Utility of the Usual and Fast Walking Speeds in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768754	E5
4225	WHO ICTRP	NCT01772134	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Umeclidinium Bromide (62.5mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily, Umeclidinium Bromide (125mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Versus Placebo to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Over 12 Weeks With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772134	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4226	WHO ICTRP	NCT01772147	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallelgroup Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (62.5mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily, Umeclidinium Bromide Inhalation Powder (125mcg) Once-daily to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Versus Placebo to Fluticasone Propionate/Salmeterol (250/50mcg) Twice-daily Over 12 Weeks in Subjects With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772147	A3
4227	WHO ICTRP	NCT01772342	Effects of a Novel Purifying Device (PureNight) on Sleep Quality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01772342	E5
4228	WHO ICTRP	NCT01776398	Collection of Airway, Blood and/or Urine Specimens From Subjects for Research Studies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01776398	E5
4229	WHO ICTRP	NCT01777334	A Multicenter, Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once Daily With Tiotropium 18 Mcg Once Daily Over 24 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01777334	A3
4230	WHO ICTRP	NCT01778062	A Phase ?b, Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial, to Assess the Efficacy and Safety of Indacaterol (150? o.d.) vs. Placebo, in Patients With Moderate-to-severe COPD With Destroyed Lung by Tuberculosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01778062	A3
4231	WHO ICTRP	NCT01779960	Understanding in Depth the Physical Inactivity of Patients With COPD: Comparison of the Summer-Winter Variability in the Level of Physical Activity in Daily Life in Brazilian and Belgian Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01779960	E5
4232	WHO ICTRP	NCT01780298	A Biomarker Study to Compare Gene and Protein Expression Profiles in Four Separate Groups of Subjects Including COPD Cases (GOLD Stage 1-2 and Current Smokers With a = 10 Pack Year Smoking History) and Three Control Groups of Matched Non-smoking Subjects (Never Smoked), ex Smokers and Current Smokers, to Identify Novel Biomarkers, to Assess Standard Biomarkers of Inflammation and to Compare Inflammatory Cell Responses and Selected Markers of Inflammation in Blood, Induced Sputum and Nasal Samples.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01780298	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4233	WHO ICTRP	NCT01782326	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group, Active Controlled Study to Compare the Effect of QVA149 (Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide) With Salmeterol/Futicasone on the Rate of Exacerbations in Subjects With Moderate to Very Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01782326	A3
4234	WHO ICTRP	NCT01782768	Comparative Effects of Noninvasive Proportional Assist and Pressure Support Ventilation on Neural Respiratory Drive in Recovering Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(AECOPD) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01782768	E5
4235	WHO ICTRP	NCT01785433	A Randomized, Open-Label, Repeat Dosing, Four-Period Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide Delivered Via Breath Actuated Inhaler (BAI), SPIRIVA® HandiHaler® and Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01785433	A3
4236	WHO ICTRP	NCT01785706	COPD Research Registry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01785706	E5
4237	WHO ICTRP	NCT01786720	Analysis of the Time Taken for Newly Diagnosed COPD Patients to be Prescribed Triple Therapy	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01786720	E5
4238	WHO ICTRP	NCT01786928	Impact of Resistance Training During Hospitalization in COPD Patients: a Randomized and Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01786928	E5
4239	WHO ICTRP	NCT01787227	A Two Arm, Multi-Centre Clinical Evaluation of the xTAG Respiratory Viral Panel v3 Test in Patients With Clinical Signs and Symptoms of Respiratory Tract Infection	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01787227	E5
4240	WHO ICTRP	NCT01791335	Effect of Noninvasive Ventilation on the Synchrony of the Upper Airways and Inspiration.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01791335	E5
4241	WHO ICTRP	NCT01792271	Novel Therapies for Muco-Obstructive Lung Diseases: Sustained Effects of Hypertonic Saline on Mucociliary Clearance and Clinical Tolerability in Subjects With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01792271	E2
4242	WHO ICTRP	NCT01793649	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Cross-Over, Vehicle-Controlled, Single-Dose Study To Characterize The Effect of GS-5737 Enhancement of Mucociliary Clearance (MCC) In Healthy Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01793649	E5
4243	WHO ICTRP	NCT01794390	Critical Errors in Pulmojet and Other Devices	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01794390	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4244	WHO ICTRP	NCT01794780	A 1-year Multi-center, Prospective, Cohort Study in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated With Long-acting Bronchodilator	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01794780	E5
4245	WHO ICTRP	NCT01796392	Lung Function Improvement After Bronchoscopic Lung Volume Reduction With Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01796392	E2
4246	WHO ICTRP	NCT01796730	A 12-week, Double-blind, Multicenter, 3-crossover, Placebo Controlled and Randomized Trial to Investigate the Efficacy and Safety of 10mg and 5mg Bambuterol Tablets Once Daily in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01796730	A3
4247	WHO ICTRP	NCT01797367	Pulmonary Substudy: A Substudy of Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01797367	E5
4248	WHO ICTRP	NCT01800747	Clinical Trial for the Assessment of Delayed Antibiotic Treatment in the Non-complicated Acute Respiratory Tract Infections in Pediatric (Study DAP-Pediatrics)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01800747	E1
4249	WHO ICTRP	NCT01800994	Multicenter, Prospective, Observational, Non Interventional Clinical Trial to Assess the Asthma and COPD Treatment by Inhalation Devices	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01800994	E5
4250	WHO ICTRP	NCT01801722	Using NT-proBNP to Detect Chronic Heart Failure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01801722	E5
4251	WHO ICTRP	NCT01801761	A Simplified Screening Questionnaire to Detect the Existence of Severe Obstructive Sleep Apnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01801761	E5
4252	WHO ICTRP	NCT01806636	Post Market Observational, Prospective, Multi-center Registry Using the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil (LVRC) System	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01806636	E5
4253	WHO ICTRP	NCT01809730	Pilot Study: Cardiovascular Events in High Risk Orthopedic Surgical Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01809730	E5
4254	WHO ICTRP	NCT01810692	Cross-sectional Study to Assess the Handling of, Patient Satisfaction, and Preference for Inhalation Devices in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01810692	E5
4255	WHO ICTRP	NCT01811446	Evaluation of Muscle Stimulation Efficiency in Challenging Subjects: A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01811446	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4256	WHO ICTRP	NCT01812447	A Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Clinical Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® Valve System for the Single Lobe Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01812447	E2
4257	WHO ICTRP	NCT01812460	Progressive Resistance Training of the Extensor Muscle of the Thigh in COPD-patients Hospitalized With an Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01812460	E2
4258	WHO ICTRP	NCT01815970	Does Pulmonary Rehabilitation Reduce Neuromechanical Uncoupling of the Respiratory System in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01815970	E5
4259	WHO ICTRP	NCT01817764	DB2114930: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01817764	A3
4260	WHO ICTRP	NCT01817855	A Phase I, Randomized, DoubleBlind Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Inhaled Doses (MAD) of AZD7624 to Healthy Subjects and Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01817855	E5
4261	WHO ICTRP	NCT01821365	End Tidal Carbon Dioxide Monitoring for Evaluating Changes of Arterial Carbon Dioxide After Noninvasive Mechanical Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01821365	E5
4262	WHO ICTRP	NCT01821885	Effectiveness of Spirometry and the Report of Spirometric Test Results by a Primary Care Physician on Smoking Cessation Rate in Adult Smokers: a Randomized Controlled Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01821885	E2
4263	WHO ICTRP	NCT01822795	Cost-effectiveness of Lung Volume Reduction Coil Treatment in Emphysema.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01822795	A3
4264	WHO ICTRP	NCT01822899	DB2116134: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01822899	A3
4265	WHO ICTRP	NCT01823627	Pulmonary Disease in a Psychiatric Inpatient Population, a Screening Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01823627	E5
4266	WHO ICTRP	NCT01824732	a Study of Clinical Safety Monitoring and the Mechanism of Anaphylactic Reaction Used Tanreqing(a Chinese Medicine Injection)in Hospitals in China	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01824732	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4267	WHO ICTRP	NCT01825122	Efficacy and Safety of ?eta-adrenoceptor Inverse Agonist, Nadolol, In Smoking Cessation of Patients With Pre-existing COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01825122	A3
4268	WHO ICTRP	NCT01825538	Assessment of Pulmonary Specialty Physicians' Approach to Advanced Care Planning in Patients With Chronic Pulmonary Diseases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01825538	E5
4269	WHO ICTRP	NCT01826682	Physiotherapy Program Intervention in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01826682	E2
4270	WHO ICTRP	NCT01828788	Postoperative Rehabilitation After Cardiac Surgery in Patients at Risk of Respiratory Complications. Effects of a Continuous Bi-laterosternal Infusion of Ropivacaine Through Multihole Catheters.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01828788	A3
4271	WHO ICTRP	NCT01833026	Comparative Effectiveness of COPD Assessment and Management Bundle Versus Usual Care in Patients Suspected of Having COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833026	E2
4272	WHO ICTRP	NCT01833260	Influence of a Distractive Auditory Stimulus on the Rate of Exertion During Pulmonary Rehabilitation Sessions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833260	E5
4273	WHO ICTRP	NCT01834885	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01834885	A3
4274	WHO ICTRP	NCT01837927	A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Assess the Efficacy of NVA237 (50 µg o.d.) Using Tiotropium (5 µg o.d.) as an Active Control in Brazilian Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01837927	A3
4275	WHO ICTRP	NCT01848093	Molekularbiologische Eigenschaften Des Sputums während Einer Pulmonalen COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01848093	E5
4276	WHO ICTRP	NCT01849159	Clinical Study of the Efficacy and Safety of the Application of Allogeneic Mesenchymal (Stromal) Cells of Bone Marrow, Cultured Under the Hypoxia in the Treatment of Patients With Severe Pulmonary Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01849159	A3
4277	WHO ICTRP	NCT01849341	Clinical Trial Phase III Blind, Parallel Group to Analyze Differences in the Safety of Roflumilast Administered Once a Day on Alternate Days for Two Weeks Compared to the Usual Dosage Once Daily	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01849341	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4278	WHO ICTRP	NCT01850173	Effects of Whole Body Vibration Training in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01850173	E5
4279	WHO ICTRP	NCT01852006	Abdominal Binding: a Novel Intervention to Relieve Dyspnea and Improve Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01852006	E5
4280	WHO ICTRP	NCT01853787	Acute Bronchodilation and Bronchial Inflammation: Nitric Oxide Concentration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Stretching of Airways and Nitric Oxide in Bronchodilation, SANOB Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01853787	A3
4281	WHO ICTRP	NCT01854008	Improving Physical Activity in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Urban Walking Circuits	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854008	E2
4282	WHO ICTRP	NCT01854177	Differentiating the Effects of Substance P and Beta-endorphin in the Perception of Breathlessness During Resistive Load Breathing in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854177	E5
4283	WHO ICTRP	NCT01854645	A Randomized, Double Blind, Chronic Dosing, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, Compared With Placebo and Spiriva® Handihaler® (Tiotropium Bromide 18 µg Open-Label) as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854645	A3
4284	WHO ICTRP	NCT01854658	A Randomized, Double-Blind (Test Products and Placebo), Chronic Dosing (24 Weeks), Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT003, PT005, and PT001 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, Compared With Placebo	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854658	A3
4285	WHO ICTRP	NCT01855022	A Hospital-based Intervention Using Motivational Interviewing and Interactive Voice Response to Reduce Readmissions in Congestive Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855022	E5
4286	WHO ICTRP	NCT01855230	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-Way Crossover Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Clinical Activity of ASM-024 Administered by Dry Power Inhalation to Patients With GOLD 2 (Moderate) or GOLD 3 (Severe) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855230	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4287	WHO ICTRP	NCT01855659	A Single-center Study to Assess Peak Inspiratory Flow (PIF) in Different Stages' COPD Patients by Using the In-check Method.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01855659	E5
4288	WHO ICTRP	NCT01856231	Lifestyle Physical Activity for People With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01856231	E5
4289	WHO ICTRP	NCT01857323	A Prospective, Open-Label Assessment of the Albuterol Spiromax® DPI Integrated Dose Counter	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01857323	A3
4290	WHO ICTRP	NCT01860066	A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 Compared to Fluticasone/Salmeterol in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01860066	A3
4291	WHO ICTRP	NCT01860898	A Phase I Study of iPS Cell Generation From Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01860898	E2
4292	WHO ICTRP	NCT01862536	Tadalafil for Pulmonary Hypertension Associated With Chronic Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01862536	E2
4293	WHO ICTRP	NCT01865435	IN UTERO SMOKING AND PREMATURE CELLULAR SENESENCE	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01865435	E1
4294	WHO ICTRP	NCT01865500	Two Different Dosages of Nebulized Steroid Versus Parenteral Steroid in the Management of COPD Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01865500	A3
4295	WHO ICTRP	NCT01867762	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ 49095397 (RV568) in Subjects With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01867762	A3
4296	WHO ICTRP	NCT01867970	RCT It's LiFe! to Evaluate the Effectiveness of the Monitoring and Feedback Tool and the Corresponding Counseling Protocol (Self-management Support Program) to be Executed by Practice Nurses in Primary Care	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01867970	E2
4297	WHO ICTRP	NCT01868009	RLV116669, A Preference Study of Device Attributes Between Two Placebo Dry Powder Inhalers; ELLIPTA and DISKUS, in Adult Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01868009	A3
4298	WHO ICTRP	NCT01869205	The Effect and Mechanism of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valve in Korean Emphysema Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01869205	A3
4299	WHO ICTRP	NCT01870830	Nocturnal Breathing and Sleep in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Staying at Altitude	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01870830	E5
4300	WHO ICTRP	NCT01871025	Early Incentive and Mobilization During COPD Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01871025	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4301	WHO ICTRP	NCT01871246	Acute Exacerbation of COPD and Physical Activity - Preliminary Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01871246	E5
4302	WHO ICTRP	NCT01872624	Bone-marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells Associated With One-way Endobronchial Valves in Patients With Pulmonary Emphysema: Safety Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01872624	E5
4303	WHO ICTRP	NCT01873092	AMBULATORY OXIMETRY MONITORING (AOM): a New Approach to Quantify Oxygen Desaturation in Ambulatory COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01873092	E5
4304	WHO ICTRP	NCT01875302	Comparison of an Electronic Version of Selected COPD PRO Instruments With the Original Versions	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01875302	E5
4305	WHO ICTRP	NCT01879410	DB2114951: A Randomized, Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy Umeclidinium/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01879410	A3
4306	WHO ICTRP	NCT01880177	A Study Designed to Develop and Validate a New Screening Measure for Identifying Undiagnosed At-Risk COPD Cases	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01880177	E5
4307	WHO ICTRP	NCT01888705	Complexity of the Airflow at Different Levels of Bronchial Obstruction of COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01888705	E5
4308	WHO ICTRP	NCT01889563	Potential Effects of 6 vs 12-weeks of Physical Training on Cardiac Autonomic Function and Functional Capacity in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01889563	E5
4309	WHO ICTRP	NCT01891942	Influence of Trigger Threshold on Controlled Twitch Mouth Pressure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01891942	E5
4310	WHO ICTRP	NCT01892488	Randomized Double Blind Placebo-controlled Study to Demonstrate That Antibiotics Are Not Needed in Moderate Acute Exacerbations of COPD - The ABACOPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01892488	A3
4311	WHO ICTRP	NCT01892566	Using mHealth to Respond Early to Acute Exacerbations of COPD in HIV (mREACH)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01892566	E2
4312	WHO ICTRP	NCT01893476	Tailored Implementation for Chronic Diseases.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01893476	E2
4313	WHO ICTRP	NCT01897298	Effectiveness of an Intervention of Urban Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Randomised Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01897298	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4314	WHO ICTRP	NCT01898143	Cardiorespiratory Response During Whole Body Vibration Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or Interstitial Lung Disease (ILD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01898143	E5
4315	WHO ICTRP	NCT01899742	A Randomized, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Symptoms on Tiotropium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01899742	A3
4316	WHO ICTRP	NCT01900470	Community Health Worker Support to Help Patients Control Chronic Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01900470	E2
4317	WHO ICTRP	NCT01900873	Effects of Inspiratory Muscle Training on Dyspnea Perception During Exercise in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01900873	E5
4318	WHO ICTRP	NCT01902732	Bronchoscopic Volume Reduction With Valve Implants After Analysis of Interlobar Fissure Integrity and Measurement of Collateral Ventilation in Patients With Severe, Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902732	A3
4319	WHO ICTRP	NCT01902927	Modulation of Dyspnea Perception During Exercise in COPD Patients Using Attentional Distraction : a Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902927	E5
4320	WHO ICTRP	NCT01903772	Effects of Inspiratory Muscle Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01903772	E5
4321	WHO ICTRP	NCT01903850	A PROSPECTIVE, MULTI-CENTER PILOT STUDY OF THE truFREEZE™ SYSTEM TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF CRYO SPRAY ABLATION IN THE TREATMENT OF AIRWAY OBSTRUCTIONS (TruFreeze AIRWAY OBSTRUCTION - "TAO" STUDY)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01903850	E5
4322	WHO ICTRP	NCT01905982	The Effect of Reflective Breathing Therapy Compared With Conventional Breathing Therapy on Dyspnoea, Activity and Parasympathetic Activities in Patients With COPD III-IV	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01905982	E5
4323	WHO ICTRP	NCT01908933	Study of the AeriSeal System Treatment in Patients With Advanced Non-Upper Lobe Predominant Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01908933	A3
4324	WHO ICTRP	NCT01909544	Muscle Oxygenation and Metabolism in Response to a Localized Fatigue-inducing Exercise in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01909544	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4325	WHO ICTRP	NCT01911364	A 52-wk Randomized Double Blind Parallel Trial: Combination of Beclometasone+Formoterol+Glycopyrrolate vs Tiotropium and vs Combination of Beclometasone+Formoterol and Tiotropium in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01911364	A3
4326	WHO ICTRP	NCT01915784	Study Evaluating Preference, Satisfaction and Ease of Use of Genuair® (Pressair™) and Breezhaler® (Neohaler™) Inhalers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Diagnosed Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01915784	A3
4327	WHO ICTRP	NCT01917331	A Phase 3 Randomised Double Blind Randomised Parallel Multinational Trial Comparing a Fixed Combination of Beclometasone+Formoterol+Glycopyrrolate to Foster® in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01917331	A3
4328	WHO ICTRP	NCT01917643	A U.S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Comparative Effectiveness of Budesonide/Formoterol (BFC) and Tiotropium Bromide Among COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01917643	E5
4329	WHO ICTRP	NCT01920321	Lung Volume Reduction in COPD Patients With an Inhomogeneous Severe Emphysema Located in the Upper Lobes, by Injecting Warm Saline Through the Bronchoscope Channel	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01920321	A3
4330	WHO ICTRP	NCT01921127	A U.S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Comparative Effectiveness of Budesonide/Formoterol (BFC) vs. Fluticasone/Salmeterol (FSC) Combination in Patients With COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921127	E5
4331	WHO ICTRP	NCT01921556	The Improving Care in Chronic Obstructive Lung Disease Study: CAROL Improving Processes of Care and Quality of Life of COPD Patients in Primary Care: A Cluster Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921556	E2
4332	WHO ICTRP	NCT01921712	A Phase I, 2-Part, Single-dose, Placebo and Active-Controlled, Dose-ranging, Trial to Evaluate Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921712	E5
4333	WHO ICTRP	NCT01922180	Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CT Features of Severe Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01922180	E5
4334	WHO ICTRP	NCT01922271	A Randomized, Double-blind, Multicenter, 2-period Single-dose Cross-over Study to Assess the Early Bronchodilation of Glycopyrronium Bromide (44 µg o.d.) Compared to Tiotropium (18 µg. o.d.) in Patients With Moderate to Severe COPD (FAST Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01922271	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4335	WHO ICTRP	NCT01923051	Czech National Research Database of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Registry of the Czech Pneumological Society (CPPS) at the Czech Medical Association (CzMA)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01923051	E5
4336	WHO ICTRP	NCT01926275	Noninvasive Positive Pressure Ventilation Added Inspiratory Muscle Training in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926275	E5
4337	WHO ICTRP	NCT01927172	AirSonea Wheeze Detection Study - Multipart Clinical Performance Assessment to Determine Agreement on Wheeze Detection Between AirSonea™ Versus Physician Auscultation and an Expert Panel.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01927172	E5
4338	WHO ICTRP	NCT01931267	An Intervention Study of an Extended Discharge Planning and Disease Management Program on Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01931267	E5
4339	WHO ICTRP	NCT01933308	Optimization of Pulmonary Rehabilitation Programmes: the OPTION Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01933308	E2
4340	WHO ICTRP	NCT01933789	Health System Intervention to Improve Communication About End-of-Life Care for Vulnerable Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01933789	E2
4341	WHO ICTRP	NCT01933984	Individualized Dosing Schedule of Inhaled Bronchodilator for Endotracheally Intubated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01933984	E2
4342	WHO ICTRP	NCT01937390	Post-Marketing Observational Study of the Impact of Adherence to Treatment With Once-Daily Administered Long-Acting Bronchodilators (LABAs / LAMAs) on Patients Health Related Quality of Life in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01937390	E5
4343	WHO ICTRP	NCT01939990	Nebivolol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01939990	A3
4344	WHO ICTRP	NCT01941225	Inhaled Iloprost, Dynamic Hyperinflation, and Oxidative Stress in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01941225	A3
4345	WHO ICTRP	NCT01942499	A Randomized Controlled Trial of a Post-rehabilitation Community-based Exercise Program for Individuals With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01942499	E2
4346	WHO ICTRP	NCT01943552	Peri-operative Intervention With Nebulized Ipratropium Bromide in Chinese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01943552	A3
4347	WHO ICTRP	NCT01944176	The Effects of Simvastatin on Th17 Cytokines and Th17 Polarizing Cytokines in COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944176	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4348	WHO ICTRP	NCT01945398	Effect of Inspiratory Muscle Training in the Ventilatory Muscle Metaboreflex in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01945398	E5
4349	WHO ICTRP	NCT01947218	EFFECT OF SMOKING ON MUCUS HYPERSECRETION MECHANISMS IN ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01947218	E5
4350	WHO ICTRP	NCT01948544	A Study to Evaluate Improvement in the Quality of Life and Outcomes of Patients Diagnosed With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01948544	E5
4351	WHO ICTRP	NCT01950936	Procalcitonin To Reduce Antibiotics in Chronic Obstructive Lung Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01950936	A3
4352	WHO ICTRP	NCT01951261	Early Assisted Discharge With Generic Community Nursing and Pulmonary Physicians vs Telemonitoring at Home for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01951261	E2
4353	WHO ICTRP	NCT01953523	Clinical Intervention Study: Adverse Events and Clinical Outcomes for the Deployment of Adipose Derived SVF (Rich in Adult Stem Cells and Growth Factors)for Select Orthopedic, Neurologic, Urologic, and Cardio-Pulmonary Conditions.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01953523	E2
4354	WHO ICTRP	NCT01954628	The FLAGSHIP Study: A 12-week Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AQX-1125 Following Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by Targeting the SHIP1 Pathway	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01954628	A3
4355	WHO ICTRP	NCT01956565	Feasibility of Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Decline Pulmonary Rehabilitation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01956565	E5
4356	WHO ICTRP	NCT01957150	Multi-centre, Randomized, Double-blind, Parallel-group Study Evaluating the Effect of Fluticasone Furoate/ Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder Once Daily Compared With Vilanterol (VI) Inhalation Powder Once Daily on Bone Mineral Density (BMD) in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01957150	A3
4357	WHO ICTRP	NCT01958008	Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Within Dose Groups, Multiple Rising-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and PK of Oral BI 113608 Administered as Tablets Twice Daily Over 4 Weeks in Patients With COPD Associated With Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01958008	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4358	WHO ICTRP	NCT01958814	Controlled Randomized Double-blind Study Comparing Salbutamol and Placebo Via Aerosol in Chronic Obstructive Respiratory Insufficiency in Exacerbation Treated With Noninvasive Ventilation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01958814	A3
4359	WHO ICTRP	NCT01959516	Multicenter, Randomized, Blinded, Two-period Cross-over Study to Assess the Effect of Glycopyrronium (44 Micrograms QD) Versus Tiotropium (18 Micrograms QD) on Morning Symptoms and Pulmonary Function in Patients With Moderate to Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01959516	A3
4360	WHO ICTRP	NCT01960907	Clinical Trials for Elderly Patients With Multiple Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01960907	E2
4361	WHO ICTRP	NCT01961141	Evaluation of Lung Doppler Signals in Patients With Acute Cardiovascular or Pulmonary Conditions Presenting to the Emergency Medicine Department by a Modified Ultrasound Doppler TCD Device.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01961141	E5
4362	WHO ICTRP	NCT01961245	Effects of Nocturnal Non-invasive Ventilation on Energy Expenditure in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01961245	E5
4363	WHO ICTRP	NCT01962935	A Phase I Study in Healthy Volunteers to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AZD4721 After Once Daily Administration of Multiple Ascending Doses for 10 Days, and an Open-label Comparison With the Pharmacodynamics of AZD5069 Given Twice Daily for 3 Days	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01962935	E5
4364	WHO ICTRP	NCT01966107	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Phase IV Study to Evaluate the Effect of Aclidinium Bromide on Long-term Cardiovascular Safety and COPD Exacerbations in Patients With Moderate to Very Severe COPD (ASCENT COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01966107	A3
4365	WHO ICTRP	NCT01969344	Subpopulations and Intermediate Markers in COPD Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969344	E5
4366	WHO ICTRP	NCT01969539	Open Label, Non-randomised, 1-day Trial to Characterize the Performance of an Adapter Device Designed to Permit Use of the Respimat® Inhaler Device With Patients Requiring Mechanical Ventilation.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969539	A3
4367	WHO ICTRP	NCT01969734	Response to Endobronchial Valves in Moderate Obstructive Airways Disease and Exercise Limitation - The REMODEL Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01969734	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4368	WHO ICTRP	NCT01970618	A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled, Three Part Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Treatment With Single and Repeat Doses of Inhaled RV1162 in Healthy Subjects and Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01970618	E5
4369	WHO ICTRP	NCT01970878	A 28-Week, Multi-Center, Randomized, Double Blind, Parallel-Group, Active-Controlled Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PT003, PT001, and PT005 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD, With Spiriva® Handihaler® as an Active Control	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01970878	A3
4370	WHO ICTRP	NCT01973647	Efficacy and Mechanisms of a Behavioral Therapy for Insomnia Co-existing With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01973647	E2
4371	WHO ICTRP	NCT01973998	Effects of Roflumilast in Hospitalized COPD on Mortality and Re-hospitalization	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01973998	A3
4372	WHO ICTRP	NCT01974154	COPD Metabolome, Smoking Oxidants and Aberrant Ciliated Cell Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01974154	E5
4373	WHO ICTRP	NCT01974180	Smoking-induced EGF-dependent Reprogramming of Airway Basal Cell Function	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01974180	E5
4374	WHO ICTRP	NCT01974219	HIV-related Accelerated Aging of the Airway Epithelium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01974219	E5
4375	WHO ICTRP	NCT01976117	E-nose Utility in the Diagnosis of Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01976117	E2
4376	WHO ICTRP	NCT01976130	Mechanisms of Lung Defense and Their Relationship With Airway Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01976130	E2
4377	WHO ICTRP	NCT01977469	IMPACT OF AEROBIC AND HIGH AND LOW STRENGTH TRAINING ON DAILY LIFE ACTIVITIES AND BODE INDEX IN COPD PATIENTS	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01977469	E2
4378	WHO ICTRP	NCT01978145	A Randomised Multi-Centre, Double-Blind, Double-Dummy, Two Way Cross-Over, Twelve Weeks Non-inferiority Study to Evaluate The Efficacy, Safety, and Tolerability of Combination Dry Powder of Fluticasone Propionate and Salmeterol 250/50 Mcg Twice Daily Delivered Through a Capsule-Based Inhaler and a Multi-Dose Inhaler for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01978145	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4379	WHO ICTRP	NCT01979081	Detecting and Addressing Preclinical Disability	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01979081	E5
4380	WHO ICTRP	NCT01979926	Double-blind, A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Parallel, Phase 2 Study to Comparative Evaluate the Efficacy of N02RS1 600mg/Day, 12,00mg/Day in Korean Patients With Acute and Chronic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01979926	A3
4381	WHO ICTRP	NCT01981200	Feasibility of Progressive Knee Extension Strength Training Using Ankle Weight Cuffs in Patients Hospitalized With COPD in Acute Exacerbation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01981200	E2
4382	WHO ICTRP	NCT01982149	Incorporation of Genetic Expression of Airway Epithelium With CT Screening for Lung Cancer	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01982149	E5
4383	WHO ICTRP	NCT01983241	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens (60 mg/kg and 120 mg/kg) of Weekly Intravenous Alpha1 Proteinase Inhibitor (Human) in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1 Antitrypsin Deficiency	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01983241	A3
4384	WHO ICTRP	NCT01984840	Effectiveness and Cost-effectiveness of Telemedicine for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Danish "TeleCare North" Pragmatic Cluster-randomized Trial.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01984840	E5
4385	WHO ICTRP	NCT01985334	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	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985334	A3
4386	WHO ICTRP	NCT01985347	The SAD Study - SLEEP, ANXIETY & DEPRESSION Study A Prospective Cohort Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985347	E5
4387	WHO ICTRP	NCT01985529	A Controlled Study of Community-based Exercise Training in Patients With Moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985529	E2
4388	WHO ICTRP	NCT01985750	Understanding the Importance of Plasticity in the Brain Mechanisms of Dyspnoea Perception	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01985750	E2
4389	WHO ICTRP	NCT01986413	German: Einfluss Von Gesichertem Atemminutenvolumen Auf Schlafqualität Und Häufigkeit Respiratorischer Ereignisse Bei Patienten Mit Nicht Invasiver Beatmung (NIV)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01986413	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4390	WHO ICTRP	NCT01987544	German: Effekte Eines Telemonitorisch überwachten Ergometertrainings Bei Patienten Mit Einer COPD Nach Exazerbation: Eine Prospektiv Randomisierte Studie	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987544	E5
4391	WHO ICTRP	NCT01987661	German: Einfluss Von Airtrapping Auf Atmung Und Schlaf Bei Nichtinvasiver Beatmung (NIV) Von COPD Patienten	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01987661	E5
4392	WHO ICTRP	NCT01989182	The Spiration Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01989182	E1
4393	WHO ICTRP	NCT01990651	The Use of Circulating Tumor Cells in Non-Small Cell Lung Cancer: Novel Isolation Methods and Clinical Applications	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01990651	E5
4394	WHO ICTRP	NCT01992081	A 6-month Multicenter Randomized Trial to Evaluate the Impact of the "PROactive Telecoaching Program" on Physical Activity in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01992081	A3
4395	WHO ICTRP	NCT01994915	Effects on Functionality of Occupational Therapy Added to Physiotherapy in Severe COPD Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01994915	E2
4396	WHO ICTRP	NCT01996124	Acute Effect of Pulmonary Desufflation on Cardiac Performance in COPD Patients in Stable Conditions. Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01996124	A3
4397	WHO ICTRP	NCT01996319	MOVE - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Cross-over Study to Assess the Effects of a 3 Week Therapy Each With QVA149 Versus Placebo on Pulmonary Function and Average Physical Activity Levels in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01996319	A3
4398	WHO ICTRP	NCT01998724	Tai Chi After Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD: A Randomized Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01998724	E2
4399	WHO ICTRP	NCT02000609	Phase II, Partial Blind, Randomized, Placebo Controlled, 5-way Cross-over Study to Evaluate the Pharmacodynamics of BDP(Beclomethasone Dipropionate)/B17MP (Beclomethasone-17-Monopropionate) and FORMOTEROL FUMARATE (FF) Across Two Different Dose Levels of CHF 1535 NEXThaler DPI (Dry Powder Inhaler) and CHF 1535 pMDI (Pressurized Metered-dose Inhaler)in Adult COPD (Chronic Obstructive Pumonary Disease) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02000609	A3
4400	WHO ICTRP	NCT02001922	COPD Integrated Care Program Valais - Living Well With COPD, a Pilot Study Assessing Feasibility, Acceptability and Effectiveness in the Canton of Valais, Switzerland	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02001922	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4401	WHO ICTRP	NCT02001935	Association Between CytochromeP4501A2(CYP1A2) and CytochromeP4502E1(CYP2E1) Gene Polymorphisms and Metabolism of Theophylline in a Chinese Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02001935	E5
4402	WHO ICTRP	NCT02002715	Randomised, Open-label, Parallel-group Study of Therapeutic Effect of Different Treatment Course With Inhaled Corticosteroids in Eosinophilic Bronchitis Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02002715	E5
4403	WHO ICTRP	NCT02002754	Randomised, Open-label, Parallel-group Study of the Response to Bronchodilator Treatment in Subjects With Eosinophilic Bronchitis and the Mechanism of Varied Responses to Bronchodilator Treatment.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02002754	E5
4404	WHO ICTRP	NCT02006082	Readmissions to Hospital and Patient Satisfaction Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Telemedicine Video Consultation - a Pilot Project	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006082	E5
4405	WHO ICTRP	NCT02006537	A Study to Evaluate the Effect of Age, Food and Gender on Tolerability and Pharmacokinetics of GSK2256294 Following a Single Oral Administration in Healthy Fed and Fasted Elderly Subjects. This Study Will Also Evaluate the Biliary Metabolites in Healthy Young Males Following a Single Dose of GSK2256294	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006537	E5
4406	WHO ICTRP	NCT02006576	Proof-of-concept Study to Demonstrate Inhibition of Prostaglandin E (PGE) Production and Associated Biological Effects in the Lower Respiratory Tract by Ibuprofen.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006576	A3
4407	WHO ICTRP	NCT02007590	Does High-frequency Airflow Oscillation, Delivered Using Aerosure, Increase Exercise Capacity in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02007590	A3
4408	WHO ICTRP	NCT02007772	Effectiveness of TNI (Nasal High-flow) vs. BiPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) in Chronic Global Insufficiency in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02007772	E5
4409	WHO ICTRP	NCT02008162	Response to Bronchodilation With Tiotropium Plus Salbutamol Correlates With Radiologic Morphology of the Lung in COPD of the Emphysematous Phenotype	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02008162	E5
4410	WHO ICTRP	NCT02012101	The Efficacy of Non-invasive Mechanical Ventilation as a Rescue Therapy for Relieving Dyspnea in Patients With Stable Severe COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02012101	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4411	WHO ICTRP	NCT02012673	The Safety and Feasibility of Re-treating Patients With Severe Emphysema With the RePneu LVRC System: a Pilot Study.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02012673	E5
4412	WHO ICTRP	NCT02013440	Phase I/II Study to Determine the Safety and Efficacy of Quercetin in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02013440	E5
4413	WHO ICTRP	NCT02014155	Effects of Inspiratory Muscle Training on Respiratory Electromyographic Activity in Patients With COPD Participants and Non-participants of a Pulmonary Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02014155	E5
4414	WHO ICTRP	NCT02014480	A Randomized, Double-Blind, 3-Way, Cross-Over Study to Evaluate Lung Function Response After Treatment With Umeclidinium 62.5 Mcg, Vilanterol 25 Mcg, and Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 Mcg Once-Daily in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02014480	A3
4415	WHO ICTRP	NCT02015767	Patient Registry of Roflumilast In Real Life	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02015767	E5
4416	WHO ICTRP	NCT02018432	Adherence to Therapy in COPD Patients Under Dose Escalation of Roflumilast	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02018432	A3
4417	WHO ICTRP	NCT02021747	Biologic Basis Of Increased Susceptibility Of Smokers To Pulmonary Infection With Mycobacterium Tuberculosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02021747	E5
4418	WHO ICTRP	NCT02021955	Integrating Care After Exacerbation of COPD (InCasE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02021955	E5
4419	WHO ICTRP	NCT02022683	A Multi-center, Prospective, Randomized, Controlled Trial of Endobronchial Valve Therapy vs. Standard of Care in Heterogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02022683	E2
4420	WHO ICTRP	NCT02023554	A Pharmacokinetic Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Azithromycin on the Steady-State Plasma Levels of Theophylline in a Chinese Population	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02023554	E5
4421	WHO ICTRP	NCT02024737	A Pilot Study to Establish the Sensitivity of MR Imaging Markers to Changes in Regional Lung Function and Gas Washout in Patients With Mild-moderate COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02024737	E5
4422	WHO ICTRP	NCT02025205	A Multicentre, Prospective, Randomized, Controlled Investigation of Endobronchial Valve (EBV) Therapy vs. Standard of Care (SoC) in Homogeneous Emphysema	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02025205	E2
4423	WHO ICTRP	NCT02030145	Thoracic Lymphatic Pump Techniques for Reducing Lung Volumes in Persons With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02030145	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4424	WHO ICTRP	NCT02034045	The Expanding Paramedicine in the Community (Study)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02034045	E2
4425	WHO ICTRP	NCT02035228	Abdominal Functional Electrical Stimulation to Reduce Hyperinflation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Feasibility Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02035228	E2
4426	WHO ICTRP	NCT02035293	Frequency of Diagnostic Symptomatic Pulmonary Embolism's in Patients Hospitalized for Clinical Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02035293	A3
4427	WHO ICTRP	NCT02035566	Effectiveness of Telehome Monitoring on Quality of Life and Health Resources Utilization Among People With Chronic Disease Residing in Rural Maryland	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02035566	E2
4428	WHO ICTRP	NCT02036294	An Integrative Multilevel Study for Improving Patient-Centered Care Delivery Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02036294	E2
4429	WHO ICTRP	NCT02036762	EFFECTS OF RESPIRATORY MUSCLE STRETCH ON THORACOABDOMINAL MECHANIC, FUNCTIONAL CAPACITY, PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ASPECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02036762	A3
4430	WHO ICTRP	NCT02037828	The Screening and Confirmation of Protein Markers Which Can Predict the Decline of Lung Function of Chinese Adults in EBC (Exhaled Breathing Condensate)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02037828	E5
4431	WHO ICTRP	NCT02038829	A Dose-Range Finding Study of SUN-101 in Subjects With Moderate to Severe COPD: GOLDEN 6 (Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease Via Electronic Nebulizer)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02038829	A3
4432	WHO ICTRP	NCT02039050	Proof of Concept Evaluation of Drug-Device Interaction With Aclidinium Bromide Via Genuair® and Tiotropium Bromide Via HandiHaler® in COPD Using Impulse Oscillometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02039050	A3
4433	WHO ICTRP	NCT02040363	Impact of Different Training Modalities on Skeletal Muscle Angiogenic Response in COPD Patients - COPD _μ vasc Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040363	E2
4434	WHO ICTRP	NCT02040597	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.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040597	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4435	WHO ICTRP	NCT02040792	A Phase IIB, 28-Day, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Parallel Group Study of Nebulized TD-4208 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02040792	A3
4436	WHO ICTRP	NCT02041000	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Autologous Adipose-Derived Stromal Cells Delivered Intravenously in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02041000	E5
4437	WHO ICTRP	NCT02042976	A Randomised Controlled Trial of Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02042976	E2
4438	WHO ICTRP	NCT02045394	Multicenter, Prospective, Observational Study on Epidemiology and Diagnosis of Haemoptysis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02045394	E5
4439	WHO ICTRP	NCT02045550	Tolerance and Effect of a Prophylactical Treatment With a Cough Medicine Con-taining Ivy Leaves Dry Extract in Children With Recurrent Wheezy Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02045550	E1
4440	WHO ICTRP	NCT02047448	Improving Medication Adherence Through a Transitional Care Pharmacy Practice Model	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02047448	A3
4441	WHO ICTRP	NCT02048306	Rehabilitation for Elderly Patients With COPD and Their Families: Promoting a Comprehensive, Integrated Intervention Based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02048306	E2
4442	WHO ICTRP	NCT02049294	Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial of the Prednisone Sparing Effect of Xolair (Omalizumab) in Patients With Prednisone-dependent Asthma With Eosinophilic Bronchitis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02049294	E1
4443	WHO ICTRP	NCT02050022	Clinical Implementation and Outcomes Evaluation of Blood-Based Biomarkers for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Management	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050022	E5
4444	WHO ICTRP	NCT02050256	Improving End-of-life Care by Continuing Medical Education and Electronic Decision Making Support for General Practitioners in Denmark - an Intervention Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050256	E1
4445	WHO ICTRP	NCT02050711	Effects of Pulmonary Rehabilitation on Computerized Respiratory Sounds in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050711	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4446	WHO ICTRP	NCT02050945	The Effects of Physical Exercise Training on in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050945	E5
4447	WHO ICTRP	NCT02051166	A Non Interventional, Retrospective Study on AECOPD Treatment Status in China	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02051166	E5
4448	WHO ICTRP	NCT02055352	24-week Study to Evaluate Efficacy and Safety of the Combination Budesonide / Indacaterol vs Fluticasone / Salmeterol in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02055352	A3
4449	WHO ICTRP	NCT02055885	Does Correction of Exercise-induced Desaturation by O2 Improve Systematically Exercise Tolerance in COPD Patients ?	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02055885	E5
4450	WHO ICTRP	NCT02056158	HIV+ Alveolar Macrophage Oxidant-mediated Apoptosis of Pulmonary Endothelium	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02056158	E5
4451	WHO ICTRP	NCT02058459	A Sequential Two Phase Multicenter, Randomized Study to Optimize Dose Selection and Evaluate Safety After Treatment With the Holaira™ Lung Denervation System in Patients With Moderate to Severe COPD.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02058459	A3
4452	WHO ICTRP	NCT02058719	Immunosuppressive Effects of Smoking and HIV-1 on the Development of Lung Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02058719	E5
4453	WHO ICTRP	NCT02059057	Crossover From IDE Trial CLN0009, Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study, IDE G110066	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02059057	A3
4454	WHO ICTRP	NCT02059434	A 2-Part, Randomised, Placebo-Controlled, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Study Of LAS190792 Delivered By Inhalation In Asthmatic And Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Subjects	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02059434	E5
4455	WHO ICTRP	NCT02060292	Novel Vascular Manifestations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02060292	E5
4456	WHO ICTRP	NCT02061852	Prospective Trial for the Evaluation of Safety, Tolerability and Efficacy of the Medical Device Simeox ® Compared to Traditional Respiratory Physiotherapy Techniques for Airway Secretion Clearance	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02061852	E5
4457	WHO ICTRP	NCT02064504	An Open Label, Randomised, Six-way Crossover, Single Dose Study to Determine the Pharmacokinetics of GSK961081 and Fluticasone Furoate When Administered Alone or in Combination	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02064504	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4458	WHO ICTRP	NCT02065921	Swiss Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Management Cohort COPD-Management: Eine Klinisch-epidemiologische Verlaufsbeobachtung in Hausarztpraxen	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02065921	E5
4459	WHO ICTRP	NCT02067377	A Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Pilot Study of Serum Bovine Immunoglobulin (SBI) for Cachexia in Patients With Advanced COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02067377	E2
4460	WHO ICTRP	NCT02067780	Evaluation of Two Strategies of Antibiotic Treatment With Levofloxacin in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Short Treatment-versus Treatment Guided by Markers of Inflammation	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02067780	A3
4461	WHO ICTRP	NCT02068456	Post Marketing Surveillance of Roflumilast in Korea	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02068456	A3
4462	WHO ICTRP	NCT02069054	Relationship Between Airway Inflammation and Remodeling in Asthma and COPD Patients.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02069054	E5
4463	WHO ICTRP	NCT02070133	Pilot Study on the Efficacy of Statins for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02070133	A3
4464	WHO ICTRP	NCT02074813	Effects of Inspiratory Muscle Training (IMT) on Dyspnea in COPD During Pulmonary Rehabilitation: Randomized Controlled Trial	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02074813	E2
4465	WHO ICTRP	NCT02076061	Biomarkers of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Cardiovascular Diseases in Smokers/Ex-Smokers Attending Primary Care - Longitudinal Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02076061	E5
4466	WHO ICTRP	NCT02076269	Characterisation Of Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients For Inhalation Profile, Pharyngometry, Spirometric Indices and Lung Morphometry	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02076269	E5
4467	WHO ICTRP	NCT02077465	A Phase 1 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-5745 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02077465	E5
4468	WHO ICTRP	NCT02078622	A Prospective Randomized Controlled Trial to Evaluate the Use of Respiratory Therapists (RTs) to Improve Outcomes and Quality of Life in Patients Diagnosed With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078622	E5
4469	WHO ICTRP	NCT02078739	Tele-Yoga for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure Patients: A Pilot Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078739	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4470	WHO ICTRP	NCT02079753	Oxygenation Using a Single Portable Pulse-dose-conserving Device Compared to Combined Use of Stationary and Portable Oxygen Delivery Devices.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02079753	A3
4471	WHO ICTRP	NCT02080442	Balance Training for COPD in Pulmonary Rehabilitation (PR): An Effectiveness Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02080442	E5
4472	WHO ICTRP	NCT02080936	Does Muscle Wasting Always Mean Muscle Weakness? A Prevalence Study in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02080936	E5
4473	WHO ICTRP	NCT02082925	Self-perception of Dyspnea Threshold During the 6-minute Walk Test (DT6): A New Tool for Individualized Exercise Training With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (COPD)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082925	E2
4474	WHO ICTRP	NCT02083120	Efficacy and Physiology of Nasal High Flow Therapy (AIRVO2™, Fisher&Paykel) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Hypercapnic Respiratory Failure	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02083120	E5
4475	WHO ICTRP	NCT02084043	In Vitro Comparison of Continuous and Breath-synchronized Vibrating Mesh Nebulizer During Non Invasive Ventilation: Analysis of Inhaled and Lost Doses.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02084043	E5
4476	WHO ICTRP	NCT02084758	Nitrate Supplementation to Improve Metabolic Efficiency in Patients With COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02084758	A3
4477	WHO ICTRP	NCT02085187	Early Telemedicine Training and Counselling After Hospitalization in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Feasibility Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02085187	E5
4478	WHO ICTRP	NCT02086084	Extra-corporeal CO2 Removal as an Adjunct to Non-Invasive Ventilation in Acute Severe Exacerbations of COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02086084	E2
4479	WHO ICTRP	NCT02086383	Short Term Effects of Pulmonary Rehabilitation on Level of Physical Activity and Self-Efficacy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02086383	E5
4480	WHO ICTRP	NCT02087761	A Multi-Site Clinical Evaluation of the ARIES Flu Assay in Symptomatic Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02087761	E5
4481	WHO ICTRP	NCT02092675	Endothelial Dysfunction and Frequent Exacerbator Phenotype in Patient With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02092675	E5
4482	WHO ICTRP	NCT02093195	Phase ? Study of Bosentan in the Treatment of Stable Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02093195	A3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4483	WHO ICTRP	NCT02096731	Combined Bronchodilators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Adverse Cardio-pulmonary Events: A Population-based Observational Study	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02096731	E5
4484	WHO ICTRP	NCT02097992	Effect of Roflumilast on Airway Blood Flow as an Expression of Airway Inflammation in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02097992	E5
4485	WHO ICTRP	NCT02098369	Comparative Effectiveness of a Peer-led O2 Infoline for Patients and Caregivers (PELICAN)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02098369	A3
4486	WHO ICTRP	NCT02099279		http://clinicaltrials.gov/show/NCT02099279	E5
4487	WHO ICTRP	NCT02099799	The Effect of Physical Activity Promotion on Short and Long-term Outcomes in COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02099799	E2
4488	WHO ICTRP	NCT02100332	Prevalence of Comorbidities of COPD in the Exacerbator Phenotype - A Cross Sectional Disease/Condition Focused Observational Study on COPD	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100332	E5
4489	WHO ICTRP	NCT02100709	The Effect of BiLevel Pressure Support NonInvasive Ventilation on Quality of Life and Exercise Capacity in a COPD Exercise Rehabilitation Program	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100709	E2
4490	WHO ICTRP	NCT02100800	Assessment of Emphysema in COPD Patients Using 1.5T MR Imaging With Ultrashort Echo Time (UTE) Pulse Sequences	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02100800	E5
4491	WHO ICTRP	NCT02102009	Impact of Nutritional Support With an Complete Formula on Nutritional Status and Respiratory Function in Adult Patients Malnourished or at Risk of Malnutrition and Chronic Respiratory Disease..	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02102009	A3
4492	WHO ICTRP	NCT02103374	Evaluation of Benefit of Nebulized Bronchodilators at Home in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Very Severe Steady State	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02103374	A3
4493	WHO ICTRP	NTR1020	The effect of nutritional supplementation as adjunct to exercise training on resting and exercise-induced oxidative stress, muscle function and exercise capacity in severe COPD patients. - ROXCEN	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1020	E2
4494	WHO ICTRP	NTR103	Evaluation of the effectiveness of an intensive SmokeStopTherapy in an outpatient clinic setting for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=103	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4495	WHO ICTRP	NTR1045	The effect of specific exercise training on endurance in depleted and non-depleted patients with COPD compared to regular exercise training. - Popeye	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1045	E2
4496	WHO ICTRP	NTR1100	The effect of chronic nocturnal non-invasive ventilatory support at home after ventilatory support during acute respiratory failure in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - RESCUE	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1100	E2
4497	WHO ICTRP	NTR1101	Study of the effect of immediate reactivation on length of stay in the hospital in patients with an exacerbation of COPD: PulmoFit-MST. - PULMOFIT-MST	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1101	E2
4498	WHO ICTRP	NTR1129	A prospective, randomised controlled multi-centre trial comparing in-hospital treatment and early assisted discharge for exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). - GO AHEAD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1129	E2
4499	WHO ICTRP	NTR1282	The electronic nose as a diagnostic tool in the discrimination of COPD and controls - The electronic nose in the discrimination of COPD and controls	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1282	E5
4500	WHO ICTRP	NTR1283	A diagnostic study: Relationship between airway inflammation and hyperresponsiveness to mannitol in chronic obstructive pulmonary disease - Mannitolstudie	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1283	E5
4501	WHO ICTRP	NTR1285	An electronic nose as diagnostic tool in the screening for COPD in an at risk population of (ex-)smokers. - Nelson eNose study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1285	E5
4502	WHO ICTRP	NTR1305	Optimizing COPD care in primary care: 'going for Silver or for Gold' - Silver or Gold	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1305	E2
4503	WHO ICTRP	NTR1323	Acetazolamide and the hypoxic ventilatory response. Are the carotid bodies inhibited? - Dia Study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1323	E5
4504	WHO ICTRP	NTR1402	Regulation of muscle oxidative phenotype by hypoxia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1402	E5
4505	WHO ICTRP	NTR1471	Physical Exercise Training Programme COPD in primary care - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1471	E2
4506	WHO ICTRP	NTR1497	Physical and psychological predictors of daily physical activity in COPD. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1497	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4507	WHO ICTRP	NTR1536	The effects of a reactivation programme for patients with both COPD and heart failure on exercise capacity and quality of life, a pilot study. - Pilot study COPE III	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1536	E5
4508	WHO ICTRP	NTR1542	Effects of 2 walking aids on functional mobility in patients with COPD - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1542	E5
4509	WHO ICTRP	NTR1552	Self-perceived symptoms and care needs of patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure or chronic renal failure and its consequences for their closest relatives. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1552	E5
4510	WHO ICTRP	NTR1834	The metabolic response during low-frequent and high-frequent neuromuscular electrical stimulation of the quadriceps muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - The metabolic response during NMES in patients with COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1834	E5
4511	WHO ICTRP	NTR1839	Effects of a community-based physical exercise programme in patients with a combination of COPD and chronic heart failure: the CHEST-study. - CHEST	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1839	E2
4512	WHO ICTRP	NTR1844	Secondary prevention of problems in health status in patients with COPD by early detection, motivational intervention to engage in treatment by the patient and by individualized treatment -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1844	E2
4513	WHO ICTRP	NTR1972	Reducing exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease with physiotherapy. - DO-IT COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1972	E2
4514	WHO ICTRP	NTR1991	The effect of non-invasive ventilation on the systemic inflammatory response to exercise in COPD patients. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1991	E5
4515	WHO ICTRP	NTR1993	Disease management of COPD and information technology to improve patient self management. - DIS	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1993	E5
4516	WHO ICTRP	NTR2227	A randomised controlled trial with 2-year follow-up in COPD patients comparing a smoking reduction programme with a self-help intervention, on reduction followed by sustained cessation. - REDUQ study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2227	E2
4517	WHO ICTRP	NTR2259	Autoimmunity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2259	E5
4518	WHO ICTRP	NTR2268	RECODE, cluster Randomized clinical trial on Effectiveness of integrated COPD management in primary care. - RECODE-study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2268	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4519	WHO ICTRP	NTR2321	The diagnostic accuracy of exhaled breath fingerprinting by eNose for asthma and COPD in patients with an intention to diagnose. - IDeNose	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2321	E5
4520	WHO ICTRP	NTR2322	Effects of resistance training or neuromuscular electrical stimulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - Effects of resistance training or NMES in COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2322	E5
4521	WHO ICTRP	NTR2336	Triage of Reduced Exercise Tolerance in Frail Elderly. - TREE	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2336	E1
4522	WHO ICTRP	NTR2440	Effectiveness of feedback, by the use of remote monitoring, on daily activity patterns in patients with COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2440	E2
4523	WHO ICTRP	NTR2499	Is antibiotic treatment associated with reduced risk of a subsequent exacerbation and mortality in chronic obstructive lung disease? A randomized clinical trial. - TEXACOLD trial	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2499	E2
4524	WHO ICTRP	NTR2626	Disease management of depression and anxiety (DiMaCoDeA) in primary care patients with diabetes mellitus, asthma and/or COPD. - DiMaCoDeA	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2626	E2
4525	WHO ICTRP	NTR2643	Health status guided COPD Care (MARCH). - MARCH	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2643	E2
4526	WHO ICTRP	NTR270	The effect of computer reminders on prescribing behaviour of GPs. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=270	E5
4527	WHO ICTRP	NTR2827	Effects of vitamin D supplementation on pulmonary function, airway infections and physical performance in patients with COPD: A randomized controlled trial. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2827	E2
4528	WHO ICTRP	NTR2876	Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves using best responder criteria in patients with severe COPD - The STELVIO trial. - STELVIO trial	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2876	E5
4529	WHO ICTRP	NTR2910	Nebulising Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD. - NACAP	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2910	E5
4530	WHO ICTRP	NTR2925	Does baseline oxygen saturation predict exercise desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease? -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2925	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4531	WHO ICTRP	NTR2946	A 12-week, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel group study comparing the efficacy and safety of Foster® 100/6 (beclomethasone dipropionate 100 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 puffs b.i.d., versus Symbicort® 200/6 (budesonide 200 µg plus formoterol 6 µg/actuation), 2 inhalations b.i.d., on parameters of small airway function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - CCD-1007-PR-0045	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2946	E5
4532	WHO ICTRP	NTR2989	Study evaluating ease of use, preference and satisfaction of two different Fluticasone/salmeterol inhalers in asthma or COPD COPD patients. - Diskus versus Elpenhaler	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2989	E5
4533	WHO ICTRP	NTR2990	Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. - IMTCO	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2990	E2
4534	WHO ICTRP	NTR2995	Randomised controlled trial to evaluate the effects of tele-monitoring weight in oncology and COPD patients. - View on Weight	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2995	E2
4535	WHO ICTRP	NTR3027	Evaluation of an exercise treatment strategy in patients with knee osteoarthritis and comorbidity (COOA): Randomized Clinical Trial. - COOA	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3027	E2
4536	WHO ICTRP	NTR3072	CoCo in COPD treatment: Evaluation of use, satisfaction and clinical effects. - CoCo COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3072	E2
4537	WHO ICTRP	NTR3090	Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD. - STONAC	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3090	E5
4538	WHO ICTRP	NTR3221	ECLIPSE extension: An additional 3 year extra follow up to the original 3 year longitudinal prospective study to identify novel endpoints and compare these with forced expiratory volume in 1 second (FEV1) for their ability to measure and predict Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity and its progression over time (ECLIPSE). - Eclipse extension	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3221	E5
4539	WHO ICTRP	NTR3236	Glucose II study. - Glucose II	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3236	E5
4540	WHO ICTRP	NTR324	Evaluation of the effect of the diagnostic and therapeutic advices given by an Astma/COPD-service on the referring general practitioners and their patients. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=324	E1
4541	WHO ICTRP	NTR3245	IS-ACTIVE activity coach. - IS-ACTIVE	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3245	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4542	WHO ICTRP	NTR325	Study of the effects of selftreatment and an exercise program within a self-management program in outpatients with COPD: The COPE II-study. - COPE II	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=325	E2
4543	WHO ICTRP	NTR3352	Cognitive functioning in COPD patients and its influence on health status, daily functioning and treatment. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3352	E5
4544	WHO ICTRP	NTR3365	Teletreatment for chronic diseased patients; using a webbased exercise program and remote feedback and treatment of a therapist. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3365	E5
4545	WHO ICTRP	NTR3384	QUESTIONNAIRES ON HEALTH STATUS IN COPD, A STUDY TO COMPARE PATIENT PREFERENCE AND USABILITY FOR CCQ OR CAT IN DUTCH PRIMARY CARE SETTING. - QUEST	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3384	E5
4546	WHO ICTRP	NTR3391	Implementation of the COPD risktest in general practice. - none	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3391	E5
4547	WHO ICTRP	NTR3416	Correlates of the COPD Assessment Test (CAT) after stratification for GOLD stages and its response to pulmonary rehabilitation in patients with moderate to very severe COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3416	E5
4548	WHO ICTRP	NTR3421	The effect of a computer-tailored feedback program on smoking behavior and physical activity of people at risk for or with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3421	E2
4549	WHO ICTRP	NTR3486	Evaluation of the effect of the AlphaCore™ on breathlessness and time to discharge in hospitalised subjects with COPD. - AlphaCore study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3486	E5
4550	WHO ICTRP	NTR351	The effects of the use of antibiotics during acute exacerbations in COPD on the severity and duration of exacerbations: the ABC-trial. - ABC-trial	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=351	E2
4551	WHO ICTRP	NTR3546	Prevalence, incidence and adherence of 'difficult-to-treat' adult asthma in the Netherlands. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3546	E5
4552	WHO ICTRP	NTR3587	The effect of pulmonary rehabilitation on respiratory impairments, dyspnea and systemic inflammation during daily activities (ADL) in patients with COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3587	E5
4553	WHO ICTRP	NTR3590	A phase 0 study to investigate the effects of inhaled and intranasal lipopolysaccharide (LPS) on pro-inflammatory markers sampled by hypertonic saline-induced sputum (SI) and nasal lavage (NAL) in healthy subjects. Part 1 with 0,9% NaCl. - 125633-CS0186	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3590	E5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4554	WHO ICTRP	NTR3788	The development and evaluation of a new burden of disease instrument for COPD. The COPD Impact Scale. - CIS	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3788	E2
4555	WHO ICTRP	NTR3936	Dynamic hyperinflation (DH) during metronome-paced tachypnea (MPT) and the correlation with the activity status in COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3936	E5
4556	WHO ICTRP	NTR3940	A randomized controlled trial on the influence of structured advance care planning (ACP) on quality of end-of-life care communication and quality of end-of-life care in patients with COPD. -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3940	E2
4557	WHO ICTRP	NTR3941	The Home Sweet Home study: An observational, longitudinal study on the home environment of people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3941	E5
4558	WHO ICTRP	NTR3945	COPD-GRIP study: COPD Guidance, Research on an Illness Perception Intervention. - COPD-GRIP	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3945	E2
4559	WHO ICTRP	NTR3983	Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Acute Exacerbations of COPD. - STONAC 2	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3983	E5
4560	WHO ICTRP	NTR4009	Pulmonary Rehabilitation of COPD: a trial of sustained internet based self-management support - PRACTISS	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4009	E2
4561	WHO ICTRP	NTR4037	Identification of Patients with COPD with a Poor Prognosis and Implementation of Proactive Palliative Care - PROLONG	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4037	E5
4562	WHO ICTRP	NTR4041	Microspirometry as a 'point of care' test in diagnosing COPD by the general practitioner; a cluster-randomised trial. - EMPERIC	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4041	E1
4563	WHO ICTRP	NTR4087	Patterns and processes of cognitive and behavioural changes in patients with COPD receiving smoking reduction treatment - The REDUQ II study - REDUQ II study	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4087	E2
4564	WHO ICTRP	NTR4098	eVita COPD; Patient Centered Care through eHealth Solutions - eVita COPD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4098	E2
4565	WHO ICTRP	NTR4215	Neuropsychological functioning of COPD patients and the influence on health status, daily functioning and the outcome of pulmonary rehabilitation - COgnitive-PD	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4215	E5
4566	WHO ICTRP	NTR4421	Gait patterns in patients with COPD during the 6-minute walk test -	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4421	E5
4567	WHO ICTRP	NTR568	Implementation of an evidence based smoking cessation strategy (SMOCC) for patients with COPD in primary care. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=568	E2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Registrierungsnummer	Titel	URL	Grund
4568	WHO ICTRP	NTR627	The efficacy and cost-effectiveness of confrontational counselling for smoking cessation in smokers with previously undiagnosed COPD: a randomised controlled trial. - COSMO	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=627	E1
4569	WHO ICTRP	NTR70	A clinical-economic trial evaluating a minimal psychological intervention, administered by trained nurses, aimed at reducing levels of depression and increasing quality of life in chronically ill elderly people. - DELTA (Depression in Elderly with Long-Term Afflictions)	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=70	E1
4570	WHO ICTRP	NTR72	Treatment of exacerbations of COPD: a co-operation between primary health care and hospital care. A prospective, randomized trial. Will adequate treatment in primary care, supported by a structured co-operation with the hospital, lead to improvement in patients' health (faster recovery) and the health care process (use of antibiotics and health care services)? - PICASSO (Partners in Care Solutions) for COPD.	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=72	E2
4571	WHO ICTRP	NTR756	Mannitol inhalations as faster procedure for testing of airways hyperresponsiveness. - N/A	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=756	E5
4572	WHO ICTRP	RBR-48tgdd	Physical, functional and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a program of strength training with elastic tubing	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-48tgdd/	E2
4573	WHO ICTRP	RBR-5bw2wt	Pharmaceutical care Programme for inpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Teaching Hospital in Southern Brazil - PHARBE: PHARMaceutical Care Programme for Inpatients with COPD in a Tertiary Teaching Hospital in Southern Brazil	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5bw2wt/	E2
4574	WHO ICTRP	RBR-7bqxm2	Assessment of costs and benefits of a physical activity program for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: implementation and Primary Care Units in the SUS	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7bqxm2/	E2
4575	WHO ICTRP	RBR-9vc722	Evaluation of interference of finger nail polish on peripheral oxygen saturation in patients with pulmonary disease at rest and during exercise.	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9vc722/	E5

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-227 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 4-227 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Anhang 4-E1: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Studie DB2113360 wurde sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet.

Tabelle 4-228 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie: DB2113360

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von UMEC/VI (GSK573719/GW642444) QD versus VI (GW642444) QD versus Tiotropium QD bei Patienten mit COPD.</p> <p>Zielsetzung der Studie war die Bestimmung des klinischen Vorteils von UMEC/VI gegenüber VI und gegenüber Tiotropium bei Patienten mit COPD.</p> <p>Primäre Fragestellung:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von zwei Dosierungen von UMEC/VI (125/25mcg und 62,5/25mcg, jeweils einmal täglich) versus VI (25mcg, einmal täglich) versus Tiotropium (18mcg, einmal täglich) bei Patienten mit COPD über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.</p> <p>Sekundäre Fragestellung</p> <p>Vergleich der Sicherheit und des Effektes auf die patientenrelevante Lebensqualität von zwei Dosierungen von UMEC/VI (125/25mcg und 62,5/25mcg, jeweils einmal täglich) versus VI (25mcg, einmal täglich) versus Tiotropium (18mcg, einmal täglich) bei Patienten mit COPD über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, doppel-blinde, double-dummy, aktiv kontrollierte, parallele Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von UMEC/VI versus VI versus Tiotropium.</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten klinischen COPD Erkrankung, entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).</p> <p>1:1:1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UMEC/VI (125/25mcg), QD. - UMEC/VI (62,5/25mcg), QD. - VI (25mcg), QD. - Tiotropium (18mcg), QD. <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden nach einer initialen "Run In Phase" von 7 bis 10 Tagen in einen der vier</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>Behandlungsarme randomisiert. Randomisierte Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht. 7±2 Tage nach Beendigung der randomisierten Studienphase erfolgte ein zusätzlicher Studienvisit zur Abklärung der Sicherheit der Behandlung, der entweder telefonisch oder im Studienzentrum erfolgte.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Amendment 01 vom 5. Juli 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung des erforderlichen Sicherheits-Follow-up Studienvisits nach Beendigung der randomisierten Studienphase um die Möglichkeit eines persönlichen Studienvisits im Studienzentrum in Ländern, für die dies aus regulatorischen Gründen erforderlich war. Der follow-up Studienvisite konnte telefonisch durchgeführt werden oder im Studienzentrum erfolgen. - Geänderte Anordnung der Tests in der hierarchischen Closed-Test-Prozedur - Geänderte Anordnung des Instruments zur Erfassung des Endpunktes SOBDA (Shortness of Breath with Daily Activities). - Klarstellung von methodischen Fragen zur Durchführung von 12-Kanal EKG Messungen, die zu Studienausschluss und Beendigung der Studienteilnahme führen konnten. - Klarstellung des Vorgehens bei Anwendung des BDI/TDI Instrumentes. - Klarstellung zur Dokumentation von COPD Exazerbationen. - Klarstellung zur Dosierung von Tiotropium und Placebo Kapseln. - Klarstellung zur erlaubten Begleitmedikation. - Dokumentation der Compliance bezüglich eDiary Einträgen.
4	<p>Probanden / Patienten</p>	
4a	<p>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</p>	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Patienten wurden ambulant behandelt. - Alter ≥40 Jahre zum Studienvisit V1. - Weibliche und männliche Patienten. <ul style="list-style-type: none"> o Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter konnten bei Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests zum Screening und bei Einwilligung zur korrekten und kontinuierlichen Anwendung von empfängnisverhütenden Methoden während der Studie in die Studie eingeschlossen werden. o Weibliche Patienten, ohne Möglichkeit einer Schwangerschaft. - Patienten mit einer bestätigten COPD Erkrankung, entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). - Derzeitige oder entwöhnte Raucher mit einer Vorgeschichte von mindestens 10 Packungsjahren (pack years). - FEV₁/FVC Relation <0,70 nach Gabe von Salbutamol. - FEV₁ ≤70% des erwarteten Normwertes bei gesunden Personen (post-Salbutamol).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe, gemessen als ein Score von ≥ 2 des Modified Medical Research Council (mMRC) Instrumentes zum Studienvisit V1. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft. - Asthma. - Sonstige Erkrankungen der Atemwege, inklusive – aber nicht darauf begrenzt – α-1 Antitrypsin Defizit, aktive Tuberkulose, Bronchiectasis, Sarkoidose, Lungenfibrose, Pulmonelle Arterielle Hypertonie (PAH) und interstitielle Lungenerkrankung. Allergische Rhinitis war kein Ausschlussgrund von der Studienteilnahme. - Sonstige derzeitige oder frühere klinisch signifikante Erkrankungen wie kardiovaskuläre, neurologische, psychiatrische, renale, hepatische, immunologische und endokrine Erkrankungen (inklusive nicht eingestelltem Diabetes mellitus und Erkrankungen der Schilddrüse). Ebenso hämatologische Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren oder mit einer Krankheitsremission in den letzten 5 Jahren vor Studienvisit V1. Die Einordnung “klinisch signifikant“ erfolgte durch den Prüfarzt und war definiert als jede Erkrankung, die den Patient bei einer Studienteilnahme einem erhöhten Risiko aussetzen würde. - Ergebnisse einer Röntgenuntersuchung oder CT Untersuchung, die auf eine Auffälligkeit der Lunge ohne Bezug zur COPD Erkrankung schließen lassen. - Gegenanzeigen, definiert als frühere Allergien und Überempfindlichkeiten auf anticholinerge/muscarinerge Rezeptorantagonisten, β2 Agonisten, Magnesium-Stearat oder Laktose/Milchprotein. Medizinische Indikationen wie Engwinkel-Glaukom, Prostata Hypertrophie oder Obstruktion am Blasenhal, die gemäß der Einschätzung des Prüfarztes eine Gegenanzeige für eine Behandlung mit inhalierten anticholinergen Wirkstoffen oder die Studienteilnahme begründen. - Pneumonie oder COPD bedingte Krankenhausbehandlung innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor Studienvisit V1. - Lungenresektion innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten vor Studienvisit V1. - Auffälliges oder klinisch deutlich verändertes 12-Kanal EKG zum Studienvisit V1. - Signifikant vom Normwert abweichende Laborbefunde. - Patienten, die nicht während eines Zeitraums von 4 Stunden vor einem Lungenfunktionstest auf die Verabreichung von Salbutamol verzichten können. - Einnahme bestimmter Medikamente in einem Zeitraum von bis zu 12 Wochen vor Studienvisit V1. - Kontinuierliche Sauerstofftherapie (LTOT) definiert als Sauerstofftherapie ≥ 12 Stunden pro Tag. - Regelmäßige Einnahme von kurzwirksamen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>Bronchodilatoren (z.B. Salbutamol) via eines Verneblers.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnahme in der akuten Phase an einem pulmonalen Rehabilitationsprogramm innerhalb von 4 Wochen vor Studienvisit V1. - Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre. - Frühere Behandlungen mit der Studienmedikation UMEC, UMEC/VI, VI oder Fluticason furoate (FF)/VI Kombinationsbehandlung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie GlaxoSmithKline.</p> <p>Unterzeichner des Sponsors Alison Church, MD.</p> <p>Leitender Prüfarzt Dr. Klopff, Nürnberg.</p> <p>Statistischer Analyseplan Sally Lettis, Director Statistics, GSK.</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline.</p> <p>Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen Quest Diagnostics Clinical Trials, Heston, Middlesex, UK.</p> <p>Standardisierte Spirometrie und EKG Technologie eResearch Technology (ERT), Philadelphia, USA; Hoechberg, Deutschland; Peterborough, UK.</p> <p>Studienzentren 91 Studienzentren in 9 Ländern; darunter Deutschland (17), Italien (8), Mexiko (4), Peru (8), Polen (7), Rumänien (4), Russische Föderation (11), Ukraine (13) und USA (19).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UMEC/VI 125/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). - UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). - VI 25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). - Tiotropium 18mcg QD (verabreicht mit einem HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit einem NDPI). <p>Patienten wurden instruiert, je eine Dosis aus NDPI und HandiHaler gemeinsam am Morgen einzunehmen.</p> <p>Studienmedikation UMEC/VI, VI und Placebo wurde von GSK zur Verfügung gestellt. Tiotropium wurde als kommerziell verfügbares Medikament berücksichtigt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	<p>Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)</p> <p>FEV₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
	<p>alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Behandlungsphase erhoben.</p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von zwei FEV₁ Messungen, die je 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studiensit W24) erhoben wurden.</p> <p>Der primäre Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurde mittels eines "Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) für die ITT Population ausgewertet. Als Co-Variablen wurden der FEV₁ Wert zur Baseline, der Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation berücksichtigt. Für die Auswertung wurden alle gemessenen FEV₁ Werte an den Tagen 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 berücksichtigt. Fehlende Werte wurden bei der Analyse nicht unmittelbar ersetzt, jedoch wurden alle verfügbaren Werte für einen Patienten bei der Schätzung des Behandlungseffektes für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 berücksichtigt.</p> <p>Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)</p> <p>Für den primären Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 wurden folgende vergleichende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – UMEC/VI 125/25mcg QD versus Tiotropium 18mcg QD. – UMEC/VI 125/25mcg QD versus VI 25mcg QD. – UMEC/VI 62,5/25mcg QD versus Tiotropium 18mcg QD – UMEC/VI 62,5/25mcg QD versus VI 25mcg QD. <p>Sekundärer Endpunkt: Gewichtete mittlere FEV₁</p> <p>Der präspezifizierte sekundäre Endpunkt der klinischen Studie war der gewichtete mittlere FEV₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt wurden die gleichen vergleichenden Analysen wie für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation für alle anderen Studienzeitpunkte. – TDI Score und TDI Responder – FEV₁ Responder (Anteil Patienten mit einem Anstieg des FEV₁ (Talspiegel) um ≥ 100 ml gegenüber der Baseline. – Verabreichung von Salbutamol als Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation und Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag). – SOBDA Score und SOBDA Responder. – Zeit bis zum Ansprechen auf die Behandlung, gemessen als ein Anstieg des FEV₁ um 100ml gegenüber der Baseline im Zeitraum von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation . – Anteil Patienten mit einen Anstieg des FEV₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200ml gegenüber der Baseline zu jedem beliebigem Zeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>Studienmedikation zum Studienvisit V2 (Tag 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Morning PEF. – Serielle FEV₁ Messung zu jedem Studienzeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation. – Peak FEV₁ Messung während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation. – Serielle FVC und FVC (Talspiegel) Messung. – Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation. – Präferenz des Patienten für einen der beiden eingesetzten Inhalatoren. <p>Weitere Endpunkte: Patientenrelevante Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> – EQ-5D. – St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). – COPD Assessment Test (CAT). – Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung <p>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> – Auftreten unerwünschter Ereignisse. – Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck). – 12-Kanal EKG Parameter. – Laborchemie und hämatologische Parameter.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt " FEV₁ (Talspiegel) und für eine vergleichende Metaanalyse des Endpunktes TDI unter Berücksichtigung der Studienarme UMEC/VI und Tiotropium. Für die Durchführung der Metaanalyse wurden Daten der klinischen Studien DB2113360 und DB2113374 berücksichtigt, die Ergebnisse werden in einem separaten Report berichtet. Vorgabe für die Bestimmung der Fallzahl war das Erreichen einer ausreichenden statistischen Power für beide Analysen.</p> <p>Die Fallzahlplanung für den primären Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) berücksichtigte ein zweiseitiges statistisches Signifikanzniveau von 5% und eine angenommene residuale Standardabweichung von 210ml. Die berücksichtigte Annahme zur Standardabweichung basierte auf MMRM Analysen in früheren Studien mit den Studienmedikationen UMEC, VI und einer Kombination von FP/Salmeterol. Für eine Studie mit 94 auswertbaren Patienten je Studienarm resultierte eine 90% Power um einen FEV₁ Unterschied von 100ml zu detektieren. 100ml entsprechen dem minimalen klinisch relevanten Unterschied zwischen zwei unterschiedlichen Behandlungen im FEV₁ (Talspiegel).</p> <p>Die Fallzahlplanung für die Metaanalyse für den Endpunkt TDI</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>berücksichtigte ein zweiseitiges statistisches Signifikanzniveau von 5% und eine angenommene residuelle Standardabweichung von 3,24 Einheiten, basierend auf MMRM Analysen in früheren Studien mit den Studienmedikationen UMEC, VI und einer Kombination von FP/Salmeterol. Für eine Studie mit 221 auswertbaren Patienten je Studienarm resultiert eine 90% Power um einen Unterschied im TDI von einer Einheit zu detektieren. Dies entspricht dem minimalen klinisch relevanten Unterschied zwischen zwei unterschiedlichen Behandlungen im TDI. Um dies zu gewährleisten waren 111 Patienten je Studienarm erforderlich.</p> <p>Um den Vorgaben der ICH Leitlinie für die Entwicklung neuer Medikamente zu erfüllen, wurde die Anzahl der auswertbaren Patienten je Behandlungsarm auf 146 erhöht. Auf dieser Basis resultiert eine statistische Power von 98% um einen FEV₁ Unterschied von 100ml zu detektieren und eine 96% Power um einen Unterschied von einer Einheit des TDI in der geplanten Metaanalyse zu detektieren.</p> <p>Es wurde weiter angenommen, dass ca. 30% der randomisierten Patienten ihre Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme zurückziehen werden, ohne dass ein auswertbarer Messwert für die Analyse nach 24 Wochen vorliegt. Um dies zu kompensieren wurde die erforderliche Fallzahl mit 208 randomisierten Patienten je Behandlungsarm bestimmt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimanalyse für die Wirksamkeit geplant oder durchgeführt.</p> <p>Es wurde keine Interimanalyse durch ein unabhängiges Data Monitoring Board durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt seine Patienten jederzeit nach eigenem Ermessen aus der Studie herausnehmen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK.</p> <p>Der Randomisierungs-Code wurde durch ein validiertes Computer-System "Rand All Version 2.5" erstellt. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die vier Behandlungsarme.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten IVRS (Interactive Voice Response System). Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, multizentrische parallele Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die double-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich war bzw. unterschiedliche Methoden der Verabreichung berücksichtigt werden mussten. Aufgrund von unterschiedlichen Erscheinungsformen zwischen Tiotropium und Tiotropium Placebo wurden beide Blister mit der jeweiligen Studienmedikation mit einem einheitlichen Aufkleber überzogen, ebenso der für die Verabreichung eingesetzte HandiHaler. Mittels dieser Maßnahmen war sichergestellt, dass keine Rückschlüsse auf die verabreichte Studienmedikation möglich waren. Zusätzlich erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen Tiotropium und Tiotropium Placebo siehe Paragraph 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunktes und der weiteren Wirksamkeitsendpunkte erfolgte für die ITT Population unter Ausschluss der Patienten des Prüfarztes 040688. Die ITT Population war definiert durch alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Ergebnisse wurden entsprechend der zugeordneten Studienmedikation berichtet und ausgewertet, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde. Für die Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ebenfalls die ITT Population berücksichtigt. Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) Die Auswertung des primären Endpunkts FEV ₁ (Talspiegel) zum Studientag 169 erfolgte mittels einer "Mixed Model Repeated Measures (MMRM)" Analyse und unter Berücksichtigung der Co-Variablen FEV ₁ Wert zur Baseline, der Raucher-Status, Studientag, Studienzentrum, Medikation, die Interaktion von Studientag und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation. Für die Modellierung werden alle verfügbaren Messwerte berücksichtigt, die zu den Studienterminen nach 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 erhoben wurden. Fehlende Werte wurden nicht unmittelbar ersetzt, für die Modellierung wurden alle verfügbaren Werte zu allen Studienzeitpunkten berücksichtigt. Zwei Modellierungen wurden durchgeführt mit den Variablen: FEV₁ (Talspiegel) und Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber der Baseline.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse wurden für jeden randomisierten Behandlungsarm als LS-mean und Veränderung des LS-mean gegenüber der Baseline mit Standardfehler dargestellt. Schätzer für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Werten zum Tag 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 dargestellt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gewichtete mittlere FEV₁</p> <p>Der Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ war definiert durch Messungen der Lungenfunktion innerhalb eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation zum Studientag 168 (Studienvisit V8). Wiederholte Erhebungen des FEV₁ nach Verabreichung der Studienmedikation erlaubten eine Einschätzung des bronchodilatatorischen Verlaufs und der maximalen, bronchodilatatorischen Antwort.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Co-Variablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Die Ergebnisse der Analyse wurden für jeden randomisierten Behandlungsarm als LS-mean und Veränderung des LS-mean gegenüber der Baseline mit Standardfehler dargestellt. Schätzer für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Werten zum Tag 1, 84 und 168 dargestellt.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte: TDI</p> <p>Die Analyse des TDI erfolgte für die ITT Population mittels einer “Mixed Model Repeated Measures (MMRM)“ Analyse und unter Berücksichtigung der Co-Variablen BDI Focal Score, Raucher-Status, Studientag, Studienzentrum, Medikation, die Interaktion von Studientag und BDI Focal Score und die Interaktion von Studientag und Medikation. Für die Analyse wurden alle verfügbaren TDI Scores berücksichtigt, die zu den Studienterminen nach 28, 84 und 168 erhoben wurden. Die Ergebnisse wurden als LS Mean mit zugehörigem Standardfehler für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die Schätzer für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden gemeinsam mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.</p> <p>Weitere Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Berichtet wurden eine zusammenfassende Statistik für den SGRQ in Einzelskalen und den Gesamtscore zur Baseline, sowie rohe Scores und die Veränderung von Baseline für die Einzelskalen und den</p>

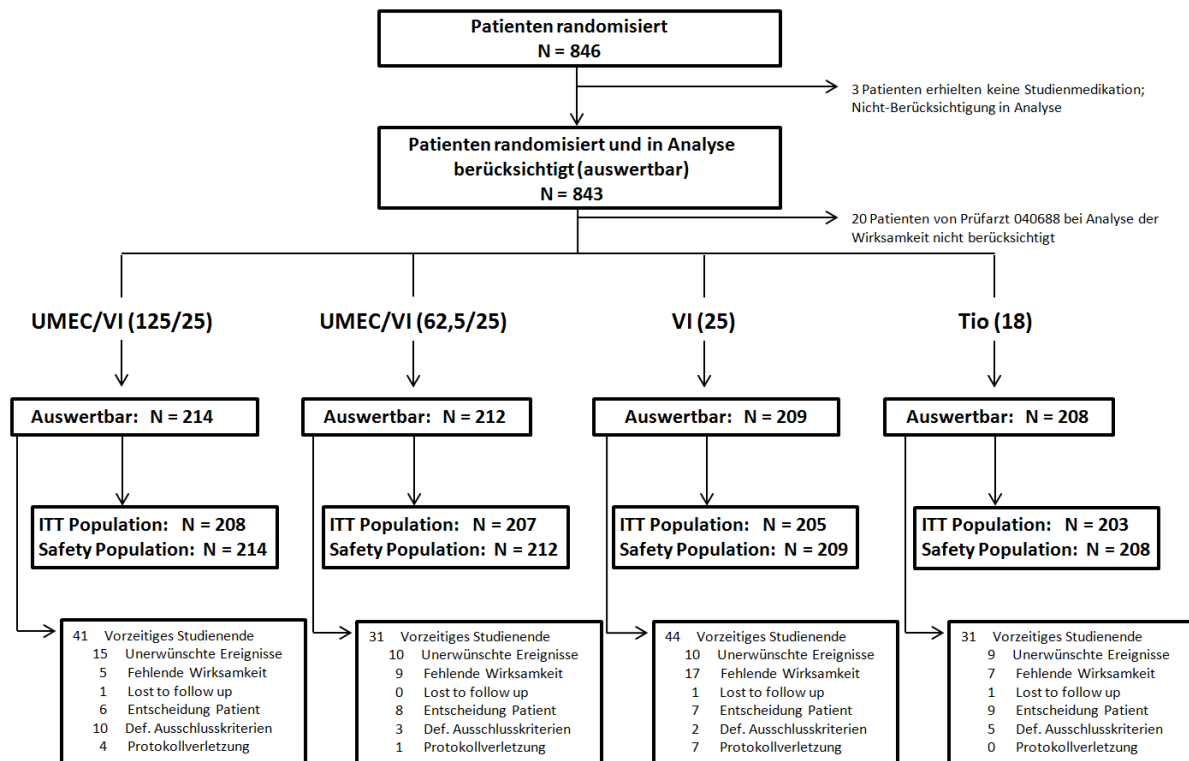
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>Gesamt-Score für die Studienzeitpunkte nach 28, 84 und 168 Tagen. Die Darstellung der Veränderung des Scores zwischen Baseline und Tag 168 erfolgte mittels einer empirischen Verteilungsfunktion.</p> <p>Der SGRQ Gesamt-Score zum Tag 168 wurde mittels einer MMRM Modells analysiert, unter Berücksichtigung der Co-Variablen SGRQ Focal Score, Raucher-Status, Studientag, Studienzentrum, Medikation, die Interaktion von Studientag und Baseline und die Interaktion von Studientag und Medikation. Das Modell berücksichtigte alle verfügbaren Gesamt-Score-Werte zum Tag 28, 84 und 168, fehlende Werte wurden nicht direkt ersetzt. Zwei Modellierungen wurden durchgeführt mit den Variablen: SGRQ Gesamt-Score und Veränderung des SGRQ Gesamtscores gegenüber der Baseline. Die Ergebnisse wurden als LS Mean und LS Mean Veränderung zur Baseline mit zugehörigen Standardfehlern für jede Behandlungsgruppe präsentiert. Schätzer für Behandlungsunterschiede zwischen den Gruppen werden mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Wert für die Tage 28, 84 und 168 dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte CAT und EQ-5D wurde mit einer zusammenfassenden Statistik für Baseline, sowie die rohen Scores und Scores für die Veränderung von Baseline an den Tagen 28, 84 und 168 (EQ-5D) bzw. 84 und 168 (CAT) dargestellt.</p> <p>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Ergebnisse zu Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten wurden deskriptiv für die ITT Population dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine formalen statistische Analysen für Subgruppen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Randomisierte Patientenpopulation: N = 846.</p> <p>Randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: N = 3.</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 843.</p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeit (ITT Population) wurden insgesamt weitere 20 Patienten nicht berücksichtigt, die vom Prüfarzt 040688 in die Studie aufgenommen worden waren.</p> <p>UMEC/VI (125/25mcg QD)</p> <p>a) n = 216. b) n = 214. c) n = 208.</p> <p>UMEC/VI (62,5/25mcg QD)</p> <p>a) n = 212.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>b) n = 212. c) n = 207.</p> <p>VI (25mcg QD)</p> <p>a) n = 209. b) n = 209. c) n = 205.</p> <p>Tiotropium (18mcg QD)</p> <p>a) n = 209. b) n = 208. c) n = 203.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Randomisierte Patientenpopulation: N = 846. Randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: N = 3. Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 843. Für die Analyse der Wirksamkeit (ITT Population) wurden insgesamt weitere 20 Patienten nicht berücksichtigt, die von Prüfarzt 040688 in die Studie aufgenommen worden waren.</p> <p>UMEC/VI (125/25mcg QD)</p> <p>Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 214. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 208. Anzahl Patienten die die Studie vorzeitig beendet hatten: n = 41. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 15. - Fehlende Wirksamkeit: n = 5. - Lost to follow up: n = 1. - Entscheidung Patient: n = 6. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 10. - Protokollverletzung: n = 4. <p>UMEC/VI (62,5/25mcg QD)</p> <p>Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 212. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 207. Anzahl Patienten die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n = 31. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 10. - Fehlende Wirksamkeit: n = 9. - Lost to follow up: n = 0. - Entscheidung Patient: n = 8. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 3.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113360
		<p>- Protokollverletzung: n = 1.</p> <p>VI (25mcg QD) Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 209. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 205. Anzahl Patienten die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n = 44. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 10. - Fehlende Wirksamkeit: n = 17. - Lost to follow up: n = 1. - Entscheidung Patient: n = 7. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 2. - Protokollverletzung: n = 7. <p>Tiotropium (18mcg QD) Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 208. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 203. Anzahl Patienten die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n = 31. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 9. - Fehlende Wirksamkeit: n = 7. - Lost to follow up: n = 1. - Entscheidung Patient: n = 9. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 5. - Protokollverletzung: n = 0.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 21. März 2011. Abschluss der Studie: 24. April 2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Flow chart: DB2113360



Die Studie DB2113374 wurde sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet.

Tabelle 4-229 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DB2113374

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von UMEC/VI (GSK573719/GW642444) QD versus UMEC (GSK573719) QD versus Tiotropium QD bei Patienten mit COPD.</p> <p>Zielsetzung der Studie ist die Bestimmung des klinischen Vorteils von UMEC/VI gegenüber UMEC allein und gegenüber Tiotropium bei Patienten mit COPD.</p> <p>Primäre Fragestellung</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von zwei Dosierungen von UMEC/VI (125/25mcg und 62,5/25mcg, jeweils einmal täglich) versus UMEC (125mcg einmal täglich) versus Tiotropium (18mcg einmal täglich) bei Patienten mit COPD, über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.</p> <p>Sekundäre Fragestellung</p> <p>Vergleich der Sicherheit und des Effektes auf die Lebensqualität von zwei Dosierungen von UMEC/VI (125/25mcg und 62,5/25mcg jeweils einmal täglich) versus UMEC (125mcg einmal täglich) versus Tiotropium (18mcg einmal täglich) bei Patienten mit COPD, über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, doppel-blinde, double-dummy, aktiv kontrollierte parallele Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von UMEC/VI versus UMEC versus Tiotropium.</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten klinischen COPD Erkrankung, entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).</p> <p>1:1:1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – UMEC/VI (125/25mcg QD). – UMEC/VI (62,5/25mcg QD). – UMEC (125mcg QD). – Tiotropium (18mcg QD). <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten wurden nach einer initialen "Run-In Phase" von 7 bis 10 Tagen in einen der vier Behandlungsarme randomisiert. Randomisierte Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht. 7 ± 2 Tage nach Beendigung der randomisierten Studienphase erfolgte ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		zusätzlicher Studienvisit zur Abklärung der Sicherheit der Behandlung, der entweder telefonisch oder im Studienzentrum erfolgte.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 5. Juli 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung des erforderlichen Sicherheits Follow-up Studienvisits nach Beendigung der randomisierten Studienphase um die Möglichkeit eines persönlichen Studienvisits im Studienzentrum in Ländern, für die dies aus regulatorischen Gründen erforderlich war. Der follow-on Studienvisit konnte telefonisch durchgeführt werden oder im Studienzentrum erfolgen. - Geänderte Anordnung der Tests in der hierarchischen Closed-Test-Prozedur - Geänderte Anordnung des Instruments zur Erfassung des Endpunktes SOBDA (Shortness of Breath with Daily Activities). - Klarstellung von methodischen Fragen zur Durchführung von 12-Kanal EKG Messungen, die zu Studienausschluss und Beendigung der Studienteilnahme führen konnten. - Klarstellung des Vorgehens bei Anwendung des BDI/TDI Instrumentes. - Klarstellung zur Dokumentation von COPD Exazerbationen. - Klarstellung zur Dosierung von Tiotropium und Placebo Kapseln. - Klarstellung zur erlaubten Begleitmedikation. - Dokumentation der Compliance bezüglich eDiary Einträge.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Patienten werden ambulant behandelt. - Alter ≥ 40 Jahre zum Studienvisit V1. - Weibliche und männliche Patienten. <ul style="list-style-type: none"> o Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter konnten bei Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests zum Screening und bei Einwilligung zur korrekten und kontinuierlichen Anwendung von empfängnisverhütenden Methoden während der Studie in die Studie eingeschlossen werden. o Weibliche Personen, nachweislich nicht im gebärfähigen Alter. - COPD Patienten mit einer bestätigten Erkrankung entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). - Derzeitige oder entwöhnte Raucher mit einer Vorgeschichte von mindestens 10 Packungsjahren (pack years). - FEV₁/FVC Relation $< 0,70$. - FEV₁ $\leq 70\%$ des erwarteten Normwertes bei gesunden Personen (post-Salbutamol). - Dyspnoe, gemessen als ein Score von ≥ 2 auf der Skala des Modified Medical Research Council (mMRC).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwangerschaft. – Asthma. – Sonstige Erkrankungen der Lunge inklusive –aber nicht darauf begrenzt – α-1 Antitrypsin Defizit, aktive Tuberkulose, Bronchiectasis, Sarkoidose, Lungenfibrose, PAH und interstitielle Lungenerkrankung. Allergische Rhinitis war kein Ausschlussgrund von der Studienteilnahme. – Sonstige derzeitige oder frühere klinisch signifikante Erkrankungen wie kardiovaskuläre, neurologische, psychiatrische, renale, hepatische, immunologische und endokrine Erkrankungen (inklusive nicht eingestelltem Diabetes mellitus und Erkrankungen der Schilddrüse). Ebenso hämatologische Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren oder einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte mit einer Krankheitsremission in den letzten 5 Jahren vor Studienvisit V1. Die Einordnung als klinisch signifikant erfolgte durch den Prüfarzt und war definiert als jede Erkrankung, die den Patienten bei Studienteilnahme einem erhöhten Risiko aussetzen würde. – Ergebnisse einer Röntgenuntersuchung oder CT Untersuchung, die auf eine klinisch signifikante Auffälligkeit der Lunge ohne Bezug zur COPD Erkrankung schließen lassen. – Gegenanzeigen, definiert als frühere Allergien und Überempfindlichkeiten auf anticholinerge/muscarinerge Rezeptorantagonisten, β2 Agonisten, Magnesium-Stearat oder Laktose/Milchprotein. Medizinische Indikationen wie Engwinkel-Glaukom, Prostata Hypertrophie oder Obstruktion am Blasenhal, die gemäß der Einschätzung des Prüfarztes eine Gegenanzeige für eine Behandlung mit inhalierten anticholinergen Wirkstoffen oder der Studienteilnahme begründen. – Pneumonie oder COPD bedingte Krankenhausbehandlung innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor Studienvisit V1. – Lungenresektion innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten vor Studienvisit V1. – Auffälliges oder klinisch signifikant verändertes 12-Kanal EKG zum Studienvisit V1. – Signifikant vom Normwert abweichende Laborbefunde. – Patienten die nicht, während eines Zeitraums von 4 Stunden vor einem Lungenfunktionstest, auf die Verabreichung von Salbutamol verzichten können. – Verbot von unterschiedlichen medikamentösen Behandlungen in einem Zeitraum bis zu 12 Wochen vor Studienvisit V1. – Kontinuierliche Sauerstofftherapie (LTOT) definiert als Sauerstofftherapie für ≥ 12 Stunden pro Tag. – Regelmäßige Verabreichung von kurzwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Salbutamol) via einem Vernebler.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<ul style="list-style-type: none"> - Teilnahme in der akuten Phase an einem pulmonalen Rehabilitationsprogramm innerhalb von 4 Wochen vor Studienvisit V1. - Bekannte oder vermutete Alkohol- oder Drogenabhängigkeit. - Frühere Behandlung mit der Studienmedikation GSK573713 oder GW642444.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie GlaxoSmithKline.</p> <p>Unterzeichner des Sponsors Alison Church, Project Physician Leader, GSK.</p> <p>Leitender Prüfarzt Dr. Rolke, Aschaffenburg.</p> <p>Statistischer Analyseplan Sally Lettis, Director Statistics, GSK.</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline.</p> <p>Zentrale Auswertung der Laborchemie und hämatologische Untersuchungen. Quest Diagnostics Clinical Trials, Heston, Middlesex, UK.</p> <p>Standardisierte Spirometrie, EKG Technologie und Auswertung eResearch Technologie (ERT), Philadelphia USA; Hochberg, Deutschland; Peterborough, UK.</p> <p>Studienzentren 95 Studienzentren in 10 Ländern; darunter Argentinien (5), Australien (10), Chile (7), Deutschland (16), Kanada (10), Korea (17), Mexiko (2), Rumänien (3), Südafrika (6) und USA (19).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UMEC/VI 125/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). - UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). - UMEC 125mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). - Tiotropium 18mcg QD (verabreicht mit einem HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit einem NDPI). <p>Patienten wurden instruiert die Studienmedikation und Placebo gemeinsam am Morgen einzunehmen.</p> <p>Studienmedikation UMEC/VI, UMEC und Placebo wurde von GSK zur Verfügung gestellt. Tiotropium wurde als kommerziell verfügbares Medikament berücksichtigt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p>Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) FEV₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
	<p>Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Studienvisit W24) erhoben wurden.</p> <p>Der primäre Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) wurde mittels eines “Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) für die ITT Population ausgewertet. Als Co-Variablen wurden der FEV₁ Wert zur Baseline, der Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation berücksichtigt. Für die Auswertung wurden alle gemessenen FEV₁ Werte an den Tagen 2, 28, 56, 112, 168 und 169 berücksichtigt. Fehlende Werte wurden bei der Analyse nicht unmittelbar ersetzt, jedoch wurden alle verfügbaren Werte bei der Schätzung des Behandlungseffektes für den Endpunkt FEV₁ (Talspiegel)“ zum Tag 169 berücksichtigt.</p> <p>Für den primären Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 wurden folgende vergleichende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – UMEC/VI 125/25mcg QD versus Tiotropium 18mcg QD. – UMEC/VI 125/25mcg QD versus UMEC 125mcg QD. – UMEC/VI 62,5/25mcg QD versus Tiotropium 18mcg QD. – UMEC/VI 62,5/25mcg QD versus UMEC 125mcg QD. <p>Sekundärer Endpunkt</p> <p>Der präspezifizierte sekundäre Endpunkt der klinischen Studie war der gewichtete mittlere FEV₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zur Woche 24.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt wurden die gleichen vergleichenden Analysen wie für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation für alle anderen Studienzeitpunkte. – TDI Score und TDI Responder – Zeit bis zum Ansprechen auf die Behandlung, gemessen als ein Anstieg des FEV₁ um 100ml gegenüber der Baseline im Zeitraum von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation – FEV₁ Responder (Anteil Patienten mit einem Anstieg des FEV₁ (Talspiegel) um ≥ 100 ml gegenüber der Baseline. – SOBDA Score und SOBDA Responder – Verabreichung von Salbutamol als Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation und Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag). – Anteil Patienten mit einen Anstieg des FEV₁ um $\geq 12\%$ und ≥ 200ml gegenüber der Baseline zu jedem beliebigem Zeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zum Studienvisit V2 (Tag 1). – Morning PEF.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<ul style="list-style-type: none"> – Peak FEV₁ Messung während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation. – Serielle FEV₁ Messung zu jedem Studienzeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation. – Serielle FVC und FVC (Talspiegel) Messung – Zeit bis zur ersten COPD Exazerbation. – Präferenz des Patienten für einen der beiden eingesetzten Inhalatoren. <p>Sekundärer Endpunkt: Patientenrelevante Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> – EQ-5D. – St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). – COPD Assessment Text (CAT). – Inanspruchnahme von Ressourcen der Gesundheitsversorgung <p>Sekundärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> – Auftreten unerwünschter Ereignisse. – Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck). – 12-Kanal EKG Parameter. – Laborchemie und hämatologische Parameter.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) und für eine vergleichende Metaanalyse des Endpunktes TDI unter Berücksichtigung der Studienarme UMEC/VI und Tiotropium. Für die Durchführung der Metaanalyse werden Daten der klinischen Studien DB2113374 und DB2113360 berücksichtigt, die Ergebnisse werden in einem separaten Report berichtet. Vorgabe für die Bestimmung der Fallzahl war das Erreichen einer ausreichenden statistischen Power für beide Analysen.</p> <p>Die Fallzahlplanung für den primären Endpunkt FEV₁ (Talspiegel) berücksichtigte einen zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer angenommenen Standardabweichung von 210ml. Die berücksichtigte Annahme zur Standardabweichung basierte auf MMRM Analysen in früheren Studien mit den Studienmedikationen UMEC, VI und einer Kombination von FP/Salmeterol. Für eine Studie mit 94 auswertbaren Patienten je Studienarm resultierte eine 90% Power um einen FEV₁ Unterschied von 100ml zu detektieren. 100ml entsprechen dem minimalen klinisch relevanten Unterschied zwischen zwei unterschiedlichen Behandlungen für FEV₁ (Talspiegel).</p> <p>Die Fallzahlplanung für die Metaanalyse für den Endpunkt TDI berücksichtigte einen zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer angenommenen Standardabweichung von 3,24 Einheiten. Die berücksichtigte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<p>Annahme zur Standardabweichung basierte auf MMRM Analysen einer früheren Studie an COPD-Patienten mit der Kombination aus FP/Salmeterol als Studienmedikation. Für eine Studie mit 221 auswertbaren Patienten je Studienarm resultiert eine 90% Power um einen Unterschied des TDI von einer Einheit zu detektieren. Dies entspricht dem minimalen klinisch relevanten Unterschied zwischen zwei unterschiedlichen Behandlungen für den TDI. Um dies zu gewährleisten waren 111 Patienten je Studienarm je Studie erforderlich.</p> <p>Um den Vorgaben der ICH Leitlinie für die Entwicklung neuer Medikamente zu erfüllen, wurde die geplante Anzahl der auswertbaren Patienten je Behandlungsarm auf 146 erhöht. Auf dieser Basis resultiert eine statistische Power von 98% um einen FEV₁ Unterschied von 100ml zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren und eine 96% Power um unter den oben genannten Annahmen einen Unterschied von einer Einheit des TDI in der geplanten Metaanalyse zu detektieren.</p> <p>Es wurde weiter angenommen, dass ca. 30% der randomisierten Patienten ihre Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme zurückziehen werden, ohne dass ein auswertbarer Messwert für die Analyse nach 24 Wochen vorliegt. Um dies zu kompensieren wurde die erforderliche Fallzahl mit 208 randomisierten Patienten je Behandlungsarm bestimmt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimanalyse für die Wirksamkeit war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Es wurde keine Interimanalyse durch ein unabhängiges Data Monitoring Board durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK.</p> <p>Der Randomisierungs-Code wurde durch ein validiertes Computer-System Rand All 2.5 erstellt. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die vier Behandlungsarme.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung	<p>Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten Interactive Voice Response System (IVRS). Hierbei handelt es sich um ein telefonbasiertes System.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
	(z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung erfolgte elektronisch mittels einem IVRS. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, multizentrische parallele Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die double-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich war bzw. unterschiedliche Methoden der Verabreichung berücksichtigt werden mussten. Aufgrund von unterschiedlichen Erscheinungsformen zwischen Tiotropium und Tiotropium Placebo wurden beide Blister mit der jeweiligen Studienmedikationen mit einem einheitlichen blickdichten Aufkleber überzogen, ebenso der für die Verabreichung eingesetzte HandiHaler. Mittels dieser Maßnahmen war sichergestellt, dass keine Rückschlüsse auf die verabreichte Studienmedikation möglich waren. Zusätzlich erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen Tiotropium und Tiotropium Placebo siehe Paragraph 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunktes und der weiteren Wirksamkeitsendpunkte erfolgte für die ITT Population. Die ITT Population war definiert durch alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Ergebnisse wurden entsprechend der zugeordneten Studienmedikation berichtet und ausgewertet, unabhängig davon, welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde. Für die Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ebenfalls die ITT Population berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<p>Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunkts FEV₁ (Talspiegel)“ zum Studientag 169 erfolgte mittels einer “Mixed Model Repeated Measures (MMRM)“ Analyse und unter Berücksichtigung von verschiedenen Co-Variablen. Für die Modellierung werden alle verfügbaren Messwerte berücksichtigt, die zu den Studienterminen nach 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 erhoben wurden. Fehlende Werte wurden nicht unmittelbar ersetzt, für die Schätzung des Behandlungseffekts zum Tag 169 wurden alle verfügbaren Werte zu allen Studienzeitpunkten berücksichtigt. Zwei Modellierungen wurden durchgeführt mit den Variablen: FEV₁ (Talspiegel) zum Tag 169 und Veränderung des FEV₁ (Talspiegel) gegenüber der Baseline.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse wurden für jeden randomisierten Behandlungsarm als LS-mean und Veränderung des LS-mean gegenüber der Baseline mit Standardfehler dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Werten zum Tag 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 dargestellt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gewichtete mittlere FEV₁</p> <p>Der Endpunkt gewichteter mittlerer FEV₁ war definiert durch Messungen der Lungenfunktion innerhalb eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation zum Studientag 168 (Studienvisit V8). Wiederholte Erhebungen des FEV₁ nach Verabreichung der Studienmedikation erlaubten eine Einschätzung des bronchodilatatorischen Verlaufs und der maximalen, bronchodilatatorischen Antwort.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels eines “Mixed Models for Repeated Measures“ (MMRM) unter Berücksichtigung von Co-Variablen. Die Baseline war definiert durch den Mittelwert von zwei Messungen des FEV₁, die zum Studientag 1 (Visit 2), 30 min und 5 min vor Verabreichung von Studienmedikation erhoben wurden. Die Ergebnisse der Analyse wurden für jeden randomisierten Behandlungsarm als LS-mean und Veränderung des LS-mean gegenüber der Baseline mit Standardfehler dargestellt. Schätzer für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Werten zum Tag 1, 84 und 168 dargestellt.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte: TDI</p> <p>Die Analyse des TDI erfolgte für die ITT Population mittels einer “Mixed Model Repeated Measures (MMRM)“ Analyse und unter Berücksichtigung der Co-Variablen BDI Focal Score, Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, Interaktion von Studientag und BDI, und Interaktion von Studientag und Medikation. Für die Analyse wurden alle verfügbaren TDI Scores berücksichtigt, die zu den Studienterminen nach 28, 84 und 168 erhoben wurden. Fehlende Werte wurden nicht unmittelbar ersetzt, für die Schätzung des Behandlungseffekts auf den TDI Focal Score an Tag 168 wurden alle verfügbaren Werte zu allen Studienzeitpunkten berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden als LS Mean mit einem 95% Konfidenzintervall und zugehörigem p-Wert für beide Behandlungsgruppen dargestellt.</p>

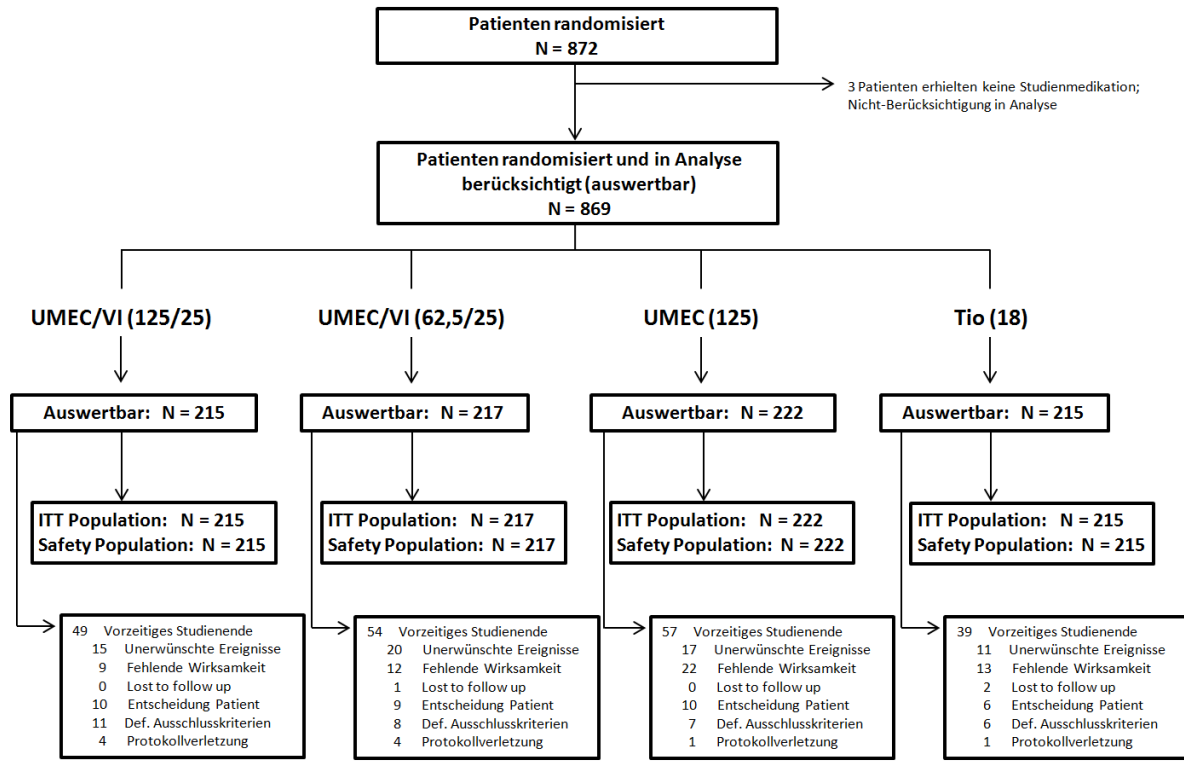
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<p>Weitere Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Berichtet wurden eine zusammenfassende Statistik für den SGRQ zur Baseline und für den Gesamt-Score für die Studienzeitpunkte nach 28, 84 und 168 Tagen. Die Darstellung der Veränderung des Scores zwischen Baseline und Tag 168 erfolgte mittels einer empirischen Verteilungsfunktion.</p> <p>Der SGRQ Gesamt-Score zum Tag 168 wurde mittels einer MMRM Modells analysiert, unter Berücksichtigung von verschiedenen Co-Variablen. Das Modell berücksichtigte alle verfügbaren Werte zum Tag 28, 84 und 168, fehlende Werte wurden nicht direkt ersetzt. Zwei Modellierungen wurden durchgeführt mit den Variablen: SGRQ Gesamt-Score und Veränderung des SGRQ gegenüber der Baseline. Die Ergebnisse wurden als LS Mean mit einem 95% Konfidenzintervall für alle Behandlungsgruppen, die Veränderung gegenüber der Baseline und den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Die Endpunkte CAT und EQ-5D wurden mit einer zusammenfassenden Statistik dargestellt.</p> <p>Weitere Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Ergebnisse zu Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten wurden deskriptiv für die ITT Population dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine formalen statistischen Analysen für Subgruppen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Randomisierte Patientenpopulation: N = 872.</p> <p>Randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: N = 3.</p> <p>Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 869.</p> <p>UMEC/VI (125/25mcg QD)</p> <p>a) n = 217. b) n = 215. c) n = 215.</p> <p>UMEC/VI (62,5/25mcg QD)</p> <p>a) n = 218. b) n = 217. c) n = 217.</p> <p>UMEC (125mcg QD)</p> <p>a) n = 222.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		b) n = 222. c) n = 222. Tiotropium (18mcg QD) a) n = 215. b) n = 215. c) n = 215.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisierte Patientenpopulation: N = 872. Randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: N = 3. Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 869. UMEC/VI (125/25mcg QD) Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 215. Anzahl Patienten in ITT Population: N = 215. Anzahl Patienten die Studie vorzeitig beendet hatten: N = 49. Ursachen für die Beendigung der Studien waren: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 15. - Fehlende Wirksamkeit: n = 9. - Lost to follow up: n = 0. - Entscheidung Patient: n = 10. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 11. - Protokollverletzung: n = 4. UMEC/VI (62,5/25mcg QD) Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 217. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 217. Anzahl Patienten die die Studie vorzeitig beendet hatten: N = 54. Ursachen für die Beendigung der Studien waren: <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 20. - Fehlende Wirksamkeit: n = 12. - Lost to follow up: n = 1. - Entscheidung Patient: n = 9. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 8. - Protokollverletzung: n = 4. UMEC (125mcg QD) Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 222. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 222. Anzahl Patienten die die Studie vorzeitig beendet hatten: N = 57. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu DB2113374
		<ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 17. - Fehlende Wirksamkeit: n = 22. - Lost to follow up: n = 0. - Entscheidung Patient: n = 10. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 7. - Protokollverletzung: n = 1. <p>Tiotropium (18mcg QD)</p> <p>Anzahl randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 215.</p> <p>Anzahl Patienten in ITT Population: n = 215.</p> <p>Anzahl Patienten die die Studie vorzeitig beendet hatten: N = 39.</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 11. - Fehlende Wirksamkeit: n = 13. - Lost to follow up: n = 2. - Entscheidung Patient: n = 6. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 6. - Protokollverletzung: n = 1.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Initiierung der Studie: 21. März 2011.</p> <p>Abschluss der Studie: 10. April 2012.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Flow chart: DB2113374



Die Studie ZEP117115 wurde sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet.

Tabelle 4-230 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZEP117115

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von GSK573719 (Umeclidinium (UMEC))/GW642444 (Vilanterol (VI)) QD versus Tiotropium QD bei Patienten mit COPD.</p> <p>Primäre Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit von UMEC/VI (62,5/25mcg, einmal täglich) versus Tiotropium (18mcg, einmal täglich) bei Patienten mit COPD, über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.</p> <p>Sekundäre Fragestellung Vergleich der Sicherheit von UMEC/VI (62,5/ 25mcg, einmal täglich) versus Tiotropium (18mcg, einmal täglich) bei Patienten mit COPD, über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, doppel-blinde, double-dummy, aktiv kontrollierte, parallele Phase IIIb Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von UMEC/VI versus Tiotropium.</p> <p>In die klinische Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten COPD Erkrankung, entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).</p> <p>1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – UMEC/VI (62,5/25mcg QD). – Tiotropium (18mcg QD). <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten wurden nach einer initialen "Run In Phase" von 7 bis 10 Tagen in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Randomisierte Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht. 7 ± 2 Tage nach Beendigung der randomisierten Studienphase erfolgte ein zusätzlicher Studienvisit zur Abklärung der Sicherheit der Behandlung, der entweder telefonisch oder im Studienzentrum erfolgte. Die Gesamtdauer der Studienteilnahme inklusive Follow up betrug ca. 26 Wochen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	<p>Amendment 01</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderungen des Abkürzungsverzeichnisses, und von Fußnoten zu Zeitangaben und Ereignissen sowie des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
	Begründung	Wortlauts bezüglich der Randomisierungskriterien, Hinzufügen einer Referenz und andere geringfügige Protokollkorrekturen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Patienten wurden ambulant behandelt. – Alter ≥ 40 Jahre zum Studienvisit V1. – Weibliche und männliche Patienten. <ul style="list-style-type: none"> ○ Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter konnten bei Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests zum Screening und bei Einwilligung zur korrekten und kontinuierlichen Anwendung von empfängnisverhütenden Methoden während der Studie in die Studie eingeschlossen werden. ○ Weibliche Patienten, steril oder nachweislich nicht im gebärfähigen Alter. – COPD Patienten mit einer bestätigten Erkrankung entsprechend den Kriterien der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). – Derzeitige oder frühere Raucher mit einer Vorgeschichte von ≥ 10 Packungsjahren (pack years). – Post-Albuterol/Salbutamol FEV₁/FVC Relation von $< 0,70$ und Post-Albuterol/Salbutamol FEV₁ von $\leq 70\%$ des erwarteten Normwertes. – Dyspnoe, gemessen als ein Score von ≥ 2 auf der Skala des Modified Medical Research Council (mMRC) zum Studienvisit V1. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwangerschaft. – Asthma. – Sonstige Erkrankungen der Atemwege wie α-1 Antitrypsin Defizit, aktive Lungeninfektionen (z.B. Tuberkulose) und Lungenkrebs waren absolute Ausschlusskriterien. Der Ausschluss von Patienten mit anderen wesentlichen Erkrankungen der Atemwege lag im Ermessen des Prüfarztes. Hierzu gehörten u.a. Bronchiektasis, PAH, Sarkoidose und interstitielle Lungenerkrankung. – Sonstige frühere und derzeit nicht kontrollierte klinisch signifikanter Erkrankungen wie kardiovaskuläre, neurologische, psychiatrische, renale, hepatische, immunologische und endokrine Erkrankungen (inklusive nicht eingestelltem Diabetes mellitus und Erkrankungen der Schilddrüse) oder hämatologische Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren. Ebenso Krebserkrankungen mit einer Krankheitsremission in den letzten 5 Jahren vor Studienvisit V1. Die Einordnung als klinisch signifikant erfolgte durch den Prüfarzt und war definiert als jede Erkrankung, die den Patienten bei Studienteilnahme einem erhöhten Risiko aussetzen oder die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse beeinträchtigen würde, falls die Krankheit sich während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
		<p>Studie verstärken würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gegenanzeigen, definiert als frühere Allergien und Überempfindlichkeiten auf anticholinerge/muscarinerge Rezeptorantagonisten, β_2 Agonisten, Magnesium-Stearat oder Laktose/Milchprotein. Ebenso medizinische Indikationen wie Engwinkel-Glaukom, Prostata-Hypertrophie oder Obstruktion am Blasenhal, die gemäß der Einschätzung des Prüfarztes eine Gegenanzeige für eine Behandlung mit inhalierten anticholinergen Wirkstoffen oder der Studienteilnahme begründen. – Pneumonie oder COPD bedingte Hospitalisierung innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor Studienvisit V1. – Lungenresektion innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten vor Studienvisit V1. – Abweichendes und signifikantes 12-Kanal EKG zum Studienvisit V1. – Patienten die nicht während eines Zeitraums von 4 Stunden vor einem Lungenfunktionstest auf die Verabreichung von Albuterol/Salbutamol verzichten können. – Verbot von unterschiedlichen medikamentösen Behandlungen in einem Zeitraum von bis zu 12 Wochen vor Studienvisit V1. – Kontinuierliche Sauerstofftherapie (LTOT) definiert als Sauerstofftherapie für ≥ 12 Stunden pro Tag. – Regelmäßige Verabreichung von kurzwirksamen Bronchodilatoren (z.B. Albuterol/Salbutamol) via eines Verneblers. – Teilnahme an der akuten Phase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms in einem Zeitraum von 4 Wochen vor Studienvisit V1. – Bekannte oder vermutete Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre. – Frühere Behandlung mit der Studienmedikation GSK573713 oder GW642444; Teilnahme an den Studien DB2113360 oder DB2113374.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie GlaxoSmithKline.</p> <p>Unterzeichner des Sponsors Alison Church, Project Physician Leader, GSK.</p> <p>Leitender Prüfarzt Dr. Eich, Frankfurt.</p> <p>Statistischer Analyseplan Jean Brooks, Director, Statistics & Programming, Clinical Statistics (UK), RD Projects Clinical Platforms & Sciences.</p> <p>Studienmanagement und Monitoring Glaxo SmithKline.</p> <p>Standardisierte Spirometrie, EKG Technologie und Auswertung eResearch Technology (ERT) Philadelphia, PA, US; Hoechstberg.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
		Germany; Peterborough, UK. Studienzentren 71 Studienzentren in 8 Ländern; darunter Bulgarien (7), Deutschland (10), Kanada (11), Rumänien (7), Russland (8), Spanien (4), Ungarn (6) und USA (18).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: <ul style="list-style-type: none"> – UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler). – Tiotropium 18mcg QD (verabreicht mit einem HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit einem NDPI). Die Patienten wurden instruiert die Studienmedikation und Placebo gemeinsam am Morgen einzunehmen. Studienmedikation UMEC/VI und Placebo wurde von GSK zur Verfügung gestellt. Tiotropium wurde als kommerziell verfügbares Medikament berücksichtigt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel) FEV ₁ (Talspiegel) war der präspezifizierte primäre Endpunkt der klinischen Studie und wurde am Tag 169 der randomisierten Behandlungsphase erhoben. Der Endpunkt war definiert als der Mittelwert von FEV ₁ Messungen, die 23 und 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Woche W24) erhoben wurden. Für den primären Endpunkt FEV ₁ (Talspiegel) zum Tag 169 wurde die folgende vergleichende Analyse durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> – UMEC/VI 62,5/25mcg QD versus Tiotropium 18mcg QD. Sekundärer Endpunkt: Der präspezifizierte sekundäre Endpunkt der klinischen Studie war der gewichtete mittlere FEV ₁ während eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation am Tag 168 (Woche 24). Weitere Wirksamkeitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> – FEV₁ (Talspiegel) und Gewichteter mittlerer FEV₁ eines Zeitraums von 0 bis 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation für alle anderen Studienzeitpunkte. – Verabreichung von Albuterol/Salbutamol als Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation und Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag). – Zeit bis zum Ansprechen auf die Behandlung, gemessen als ein Anstieg des FEV₁ um 100ml gegenüber der Baseline innerhalb von 0 bis 6 Stunden nach der Behandlung. – Anteil Patienten mit einem Anstieg des FEV₁ um $\geq 12\%$ und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
		<p>≥200ml gegenüber der Baseline zu jedem beliebigen Zeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation zum Studienvisit V2 (Tag 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> – FEV₁ Responder (Anteil Patienten mit einem Anstieg des FEV₁ (Talspiegel) von ≥100ml gegenüber der Baseline). – Serielle FEV₁ Messung zu jedem Studienzeitpunkt während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation. – Peak FEV₁ Messung während 0 und 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation – Serielle FVC und FVC (Talspiegel) Messung – Morning PEF. – Zeit bis zu ersten COPD Exazerbation. – Präferenz der Patienten für einen der beiden eingesetzten Inhalatoren. <p>Weitere Endpunkte: Patientenrelevante Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> – St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). <p>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> – Auftreten von unerwünschten Ereignissen. – Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck). – 12-Kanal EKG Parameter
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der Endpunkt Peak FEV ₁ wurde zusätzlich berücksichtigt, um die Bronchodilatation vollständig zu charakterisieren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt FEV₁ (Talspiegel).</p> <p>Die Fallzahlplanung berücksichtigte einen zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer angenommenen Standardabweichung des FEV₁ (Talspiegel) von 240ml. Die berücksichtigte Annahme zur Standardabweichung basierte auf MMRM Analysen aus früheren Phase IIIa Studien mit COPD Patienten. Für eine Studie mit 337 auswertbaren Patienten je Studienarm resultierte eine 90% statistische Power um einen FEV₁ (Talspiegel) Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 60ml zu detektieren.</p> <p>Für die Fallzahlplanung wurde weiterhin angenommen, dass ca. 25% der randomisierten Patienten ihre Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme zurückziehen werden, ohne dass ein auswertbarer Messwert für die Analyse nach 24 Wochen vorliegt. Um dies zu kompensieren wurde die erforderliche Fallzahl mit ca. 450 randomisierten Patienten je Behandlungsarm bestimmt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse für die Wirksamkeit war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Der Randomisierungs-Code wurde durch ein validiertes Computer-System "Rand All Version 2.5" erstellt. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System) einem von GSK eingesetzten IVRS (Interactive Voice Recognition System). Hierbei handelt es sich um ein telefonbasiertes System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung erfolgte elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, multizentrische, parallele Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die double-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich war bzw. unterschiedliche Methoden der Verabreichung berücksichtigt werden mussten. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsformen zwischen Tiotropium und Tiotropium Placebo wurden beide Blister mit der jeweiligen Studienmedikation mit einem einheitlichen Aufkleber überzogen, ebenso der für die Verabreichung eingesetzte HandiHaler. Mittels dieser Maßnahmen sollte sichergestellt werden, dass keine Rückschlüsse auf die verabreichte Studienmedikation möglich waren. Da es sich bei der Studie um eine Parallelgruppendesign handelte, wurden die Patienten zu einem einzigen Behandlungsarm randomisiert, dem sie die gesamte Studie über angehörten. Daher sah

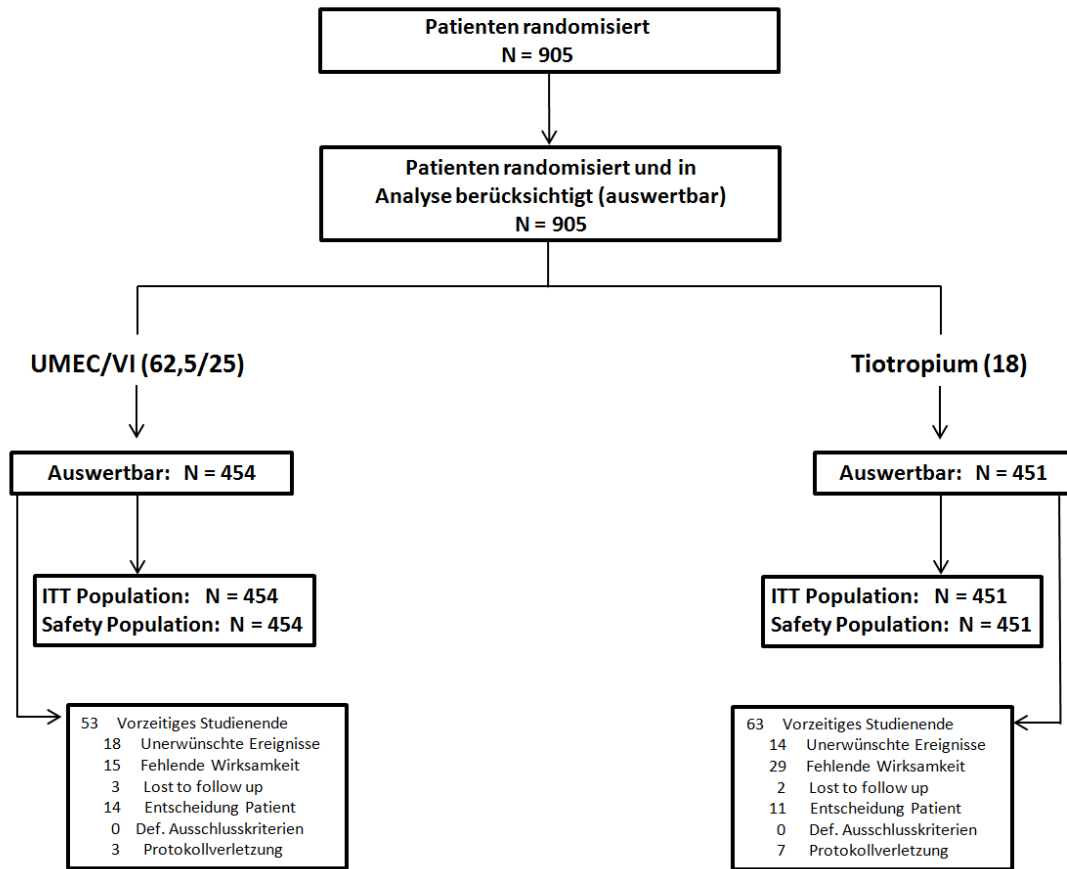
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
		die Studienmedikation für den individuellen Patienten während der gesamten Behandlungszeit gleich aus. Patienten wurden nicht informiert, wie die Medikation durch GSK verblindet wurde. Zusätzlich erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden waren. Aus diesem Grund waren der Studienkoordinator, der für die Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit zuständige Prüfarzt sowie die Patienten verblindet. Allerdings war die Verblindung unvollkommen, da die Tiotropium-Kapseln Markenbezeichnungen trugen, während die Placebokapseln zwar farblich genau angepasst waren, aber keine Markenbezeichnung trugen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen Tiotropium und Tiotropium Placebo siehe Paragraph 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT Population. Die ITT Population war weiterhin die primäre Analysepopulation für alle weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sowie der Untersuchung der patientenrelevanten Lebensqualität.</p> <p>Die ITT Population war definiert durch alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für randomisierte Patienten wurde grundsätzlich angenommen, dass den Patienten Studienmedikation verabreicht wurde, außer das Gegenteil war eindeutig bekannt.</p> <p>Die Analyse der Endpunkte erfolgte entsprechend der zugeordneten Studienmedikation, unabhängig davon welche Studienmedikation tatsächlich verabreicht wurde.</p> <p>Primärer Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) zum Studientag 169 erfolgte mittels einer "Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analyse und unter Berücksichtigung der Co-Variablen Baseline FEV₁, Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum, Medikation, Interaktion von Studientag und Baseline, Interaktion von Studientag und Medikation. Für die Modellierung wurden alle verfügbaren Messwerte berücksichtigt, die zu den Studientagen 2, 28, 56, 84, 112, 140, 168 und 169 erhoben wurden.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁</p> <p>Der sekundäre Endpunkt wurde mittels einer MMRM Analyse ausgewertet, unter Berücksichtigung des FEV₁ zur Baseline, des Raucherstatus, Studientag, Studienzentrum und der verabreichten Studienmedikation als Co-Variablen. Das Modell berücksichtigte alle, im Zeitraum von 0 bis 6 Stunden verfügbare, gewichtete mittlere FEV₁ Messungen an den Studientagen 1, 84 und 168. Fehlende Werte wurden nicht direkt ergänzt, alle verfügbaren Daten wurden bei der Analyse des Endpunktes zum Tag 168 berücksichtigt.</p> <p>Für den Endpunkt wurde der LS mean und die Veränderung des LS mean gegenüber der Baseline für beide Behandlungsgruppen, unter Berücksichtigung des Standardfehlers, dargestellt. Die Darstellung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
		<p>Anwendung eines 95% KI und p-Wert für die Studientage 1, 84 und 168.</p> <p>Weitere Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Berichtet wurden eine zusammenfassende Statistik für den SGRQ zur Baseline und für den Gesamt-Score für die Studienzeitpunkte nach 28, 84 und 168 Tagen. Die Darstellung der Veränderung des Scores zwischen Baseline und Tag 168 erfolgte mittels einer empirischen Verteilungsfunktion.</p> <p>Der SGRQ Gesamt-Score zum Tag 168 wurde mittels einer MMRM Modells analysiert, unter Berücksichtigung von verschiedenen Co-Variablen. Das Modell berücksichtigte alle verfügbaren Werte zum Tag 28, 84 und 168, fehlende Werte wurden nicht direkt ersetzt. Zwei Modellierungen wurden durchgeführt mit den Variablen: SGRQ Gesamt-Score und Veränderung des SGRQ gegenüber der Baseline. Die Ergebnisse wurden als LS Mean mit einem 95% Konfidenzintervall für alle Behandlungsgruppen, die Veränderung gegenüber der Baseline und den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Alle Sicherheitsendpunkte wurden für die ITT Population bestimmt, sofern nicht explizit anders definiert. Mit Ausnahme des Endpunktes Vitalzeichen wurden keine formalisierten statistischen Tests für Sicherheitsendpunkte durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine formalen statistischen Analysen für Subgruppen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>UMEC/VI (62,5/25mcg QD)</p> <p>a) n = 454. b) n = 454. c) n = 454.</p> <p>Tiotropium (18mcg QD)</p> <p>a) n = 451. b) n = 451. c) n = 451.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patientenpopulationen zum Zeitpunkt der Datenerhebung für den primären Wirksamkeitsendpunkt.</p> <p>UMEC/VI (62,5/25mcg QD)</p> <p>Anzahl randomisierte Patienten: n = 454.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu ZEP117115
		<p>Anzahl Patienten in ITT Population: n = 454. Anzahl Patienten die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n = 53. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 18. - Fehlende Wirksamkeit: n = 15. - Lost to follow up: n = 3. - Entscheidung Patient: n = 14. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 0. - Protokollverletzung: n = 3. <p>Tiotropium (18mcg QD) Anzahl randomisierte Patienten: N = 451. Anzahl Patienten in ITT Population: n = 451. Anzahl Patienten die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n = 63. Ursachen für die Beendigung der Studien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse: n = 14. - Fehlende Wirksamkeit: n = 29. - Lost to follow up: n = 2. - Entscheidung Patient: n = 11. - Protokoll definierte Ausschlusskriterien: n = 0. - Protokollverletzung: n = 7.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer: Initiierung der Studie: 23. Januar 2013. Abschluss der Studie: 01. Oktober 2013.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Flow chart: ZEP117115



Anhang 4-E2: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Das Studiendesign und die Studienmethodik für die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115, die sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet wurden, ist in Anhang 4-E1 dargestellt.

Die Studie Donohue 2013 wurde sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet.

Tabelle 4-231 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2013 (DB2113373)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2013
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele/ Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich verabreichtem Umeclidiniumbromid/Vilanterol (UMEC 62,5 mcg/VI 25 mcg) mit UMEC 62,5 mcg, VI 25 mcg und Placebo-Monotherapien Hypothese: Überlegenheit des Kombinationspräparates UMEC 62,5 mcg/VI 25 mcg
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 3:3:3:2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit einer klinischen COPD-Diagnose mit nicht vollständig reversibler Einschränkung des Luftstroms • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • FEV₁/FVC $< 0,70$ • post-Salbutamol FEV₁ von ≤ 70 % des Sollwertes • mMRC-Score ≥ 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2013
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen und stillende Mütter • Patienten mit früherer/aktueller Asthma-Diagnose oder anderen Atemwegserkrankungen, einschließlich Tuberkulose, Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie und interstitieller Lungenerkrankung • Klinisch signifikante nichtrespiratorische und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen oder Laborwertabweichungen • Überempfindlichkeit gegenüber anticholinergen Arzneimitteln, Betablockern oder Hilfsstoffen (Magnesiumstearat, Laktose), die im Inhalator verwendet werden • Stationäre Aufnahme aufgrund COPD oder Lungenentzündung innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening • Operative Lungenvolumenreduktion 12 Wochen vor dem Screening • Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) • Einnahme systemischer Kortikosteroide, Antibiotika (gegen Atemwegsinfektionen), starke Cytochrom P450 3A4-Hemmer, hochdosierte, inhalative Steroide, PDE4-Hemmer, Tiotropium, oraler Beta-2-Sympathomimetika, Ipratropium, inhalativen Cromoglykat oder Nedocromil, oder der Prüfpräparate während eines definierten Zeitraums vor dem Screening • Langzeitsauerstofftherapie \geq 12 Stunden/Tag • Inhalative Einnahme kurzwirksamer Bronchodilatoren • Teilnahme an der akuten Phase eines pulmonaren Rehabilitationsprogramms • Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 163 Zentren in 13 Ländern (USA, Bulgarien, Kanada, Chile, Tschechien, Griechenland, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Thailand)</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: UMEC 62,5 mcg q.d. / VI 25 mcg q.d. Gruppe 2: UMEC 62,5 mcg q.d. Gruppe3: VI 25 mcg q.d. Gruppe 4: Placebo q.d.</p> <p>Die entsprechende Medikation wurde in allen 4 Gruppen einmal täglich mithilfe eines Trockenpulverinhalator verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV_1 (Trough-FEV_1) an Behandlungstag 169

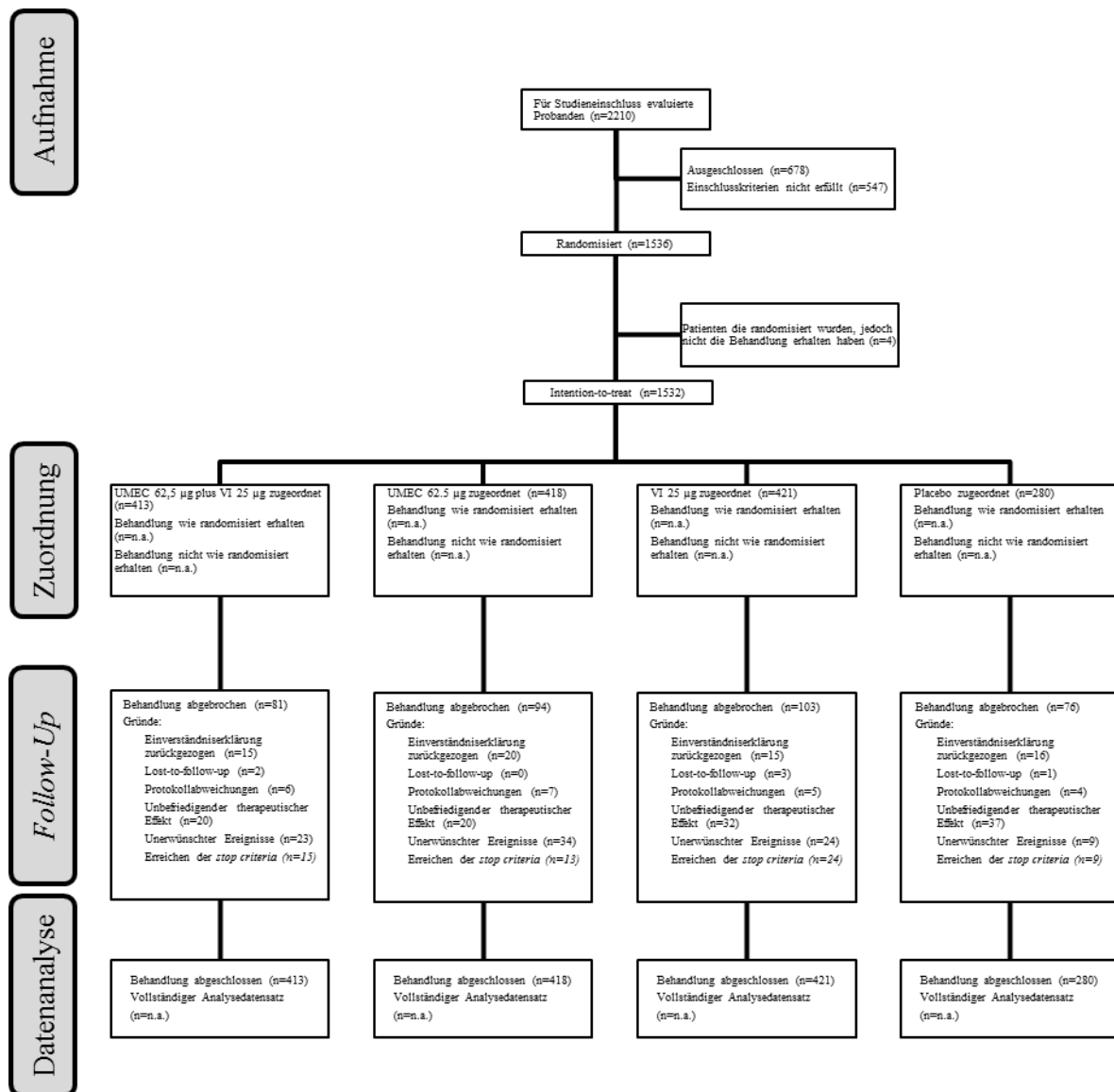
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2013
	alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlerer TDI-Fokal-Score an Tag 168 • Gewichtetes mittleres FEV₁ gemessen 0-6 Std nach Behandlung an Tag 168 • Talspiegel-FEV₁ gemessen an übrigen Tagen • Gewichtetes mittleres FEV₁ gemessen 0-6 Std nach Behandlung an den übrigen Tagen • Aufeinanderfolgende FEV₁ Messungen im Laufe von 0-24 Stunden • Mittlere <i>time to onset</i>, definiert als FEV₁ \geq 0,1 l gegenüber Baseline im Laufe von 0-6 Std nach Behandlung an Tag 1 • Anteil an Patienten mit Steigerung des FEV₁ von \geq 12 % und \geq 0,2 l gegenüber Baseline im Laufe von 0-6 Std nach Behandlung (Tag 1) • Anteil an Patienten mit einer Steigerung des Talspiegel-FEV₁ von \geq 0,1 l gegenüber Baseline • Spitzenspiegel-FEV₁ • Aufeinanderfolgende FVC-Messungen im Laufe von 0-24 Stunden • Talspiegel-FVC • <i>Shortness of Breath With Daily Activity</i> (SOBDA)-Score • Verwendung von Salbutamol als Notfallmedikation • Dauer bis zur ersten COPD-Exazerbation • SGRQ-Gesamtscore • Verwendung von Notfallmedikation <p>Aufeinanderfolgende FEV₁-Messungen im Laufe von 0-24 Std nach Behandlung wurden in einer Subgruppe von Patienten durchgeführt um Veränderungen der Lungenfunktion im Intervall zwischen den Dosen zu ermitteln.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zehn ambulante Visiten wurden durchgeführt. Diese beinhalteten die Screening-Visite (Visite 1), eine Run-In-Phase für geeignete Patienten (7- 14 Tage) sowie eine 24-wöchige Behandlungsphase. Letztere bestand aus den Visiten 2 bis 9: Tag 1 (Randomisierung), Tag 2; Woche 4, 8, 12, 16 und 24; sowie ein Tag nach Woche 24 (Tag 169). Lungenfunktion und unerwünschte Ereignisse wurden auch in einer Follow-Up Kontrolluntersuchung (Visite 10) ca. 7 Tage nach Visite 9 oder zur bei der letzten Visite aufgrund eines frühzeitigen Studienabbruchs erhoben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Kein Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Power-Berechnungen wurden auf Basis des TDI durchgeführt. Unter Annahme einer Standardabweichung von 3,24 Einheiten und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % wurde eine Gesamtanzahl von 273 Patienten pro Behandlungsarm sowie 182 Patienten für den Placeboarm berechnet, um einen Unterschied von einer Einheit zwischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2013
		den Behandlungen mit einer Power von 90 % aufzuzeigen. Dies resultierte in einer Power von > 99 % sowohl für den Vergleich der FEV ₁ der Behandlungsarme untereinander als auch der Behandlungsarme mit dem Placeboarm. Unter Annahme einer Ausfallrate von 30 % wurden 399 Patienten pro Behandlungsarm und 266 Patienten für den Placeboarm berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein validiertes Computersystem (RandAll) wurde zur Erstellung eines zentralen Randomisierungsmusters verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch ein automatisiertes, interaktives, Telefon-gestütztes System. Keine weitere Angaben
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?	Keine Angaben
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	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2013
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verabreichung der Medikation in allen vier Studienarmen mithilfe eines Trockenpulverinhalator.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle primären und sekundären Endpunkte wurden anhand eines <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> (MMRM) Modell analysiert, in welches folgende Kovariaten einfließen: Baseline-FEV ₁ , Raucherstatus, Tag, Zentrums-Gruppen, Behandlung, Interaktion zwischen Baseline und Tag, Interaktion zwischen Tag und Behandlung (Tag als nominale Variable). Für die Analyse des TDI wurde die Kovariate Baseline-FEV ₁ durch den BDI-Score ersetzt. Ein hierarchisches Testverfahren wurde angewendet, um die Typ-1-Fehlerrate zu untersuchen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Kein Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt: 1536 Keine weiteren Angaben b) Insgesamt: 1532 Keine weiteren Angaben c) UMEC 62,5 mcg / VI 25 mcg: 413 UMEC 62,5 mcg: 418 VI 25 mcg: 421 Placebo: 280
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Differenz zwischen Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden und die Studienmedikation bis zum Abschluss der Studie bekommen haben: Gruppe 1: UMEC 62,5 mcg / VI 25 mcg Behandlung abgebrochen (n=81) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=23) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=20)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2013
		<p>Protokollabweichungen (n=6) Lost-to-follow-up (n=2) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=15) Erreichen der <i>stop criteria</i> (n=15)</p> <p>Gruppe 2: UMEC 62,5 mcg Behandlung abgebrochen (n=94) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=34) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=20) Protokollabweichungen (n=7) Lost-to-follow-up (n=0) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=20) Erreichen der <i>stop criteria</i> (n=13)</p> <p>Gruppe 3: VI 25 mcg Behandlung abgebrochen (n=103) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=24) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=32) Protokollabweichungen (n=5) Lost-to-follow-up (n=3) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=15) Erreichen der <i>stop criteria</i> (24)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=76) Unerwünschte Ereignisse (n=9) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=37) Protokollabweichungen (n=4) Lost-to-follow-up (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=16) Erreichen der <i>stop criteria</i> (n=9)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	30. März 2011 – 5. April 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Donohue 2013

Tabelle 4-232 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2013 ENLIGHTEN
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der ENLIGHTEN-Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von QVA149 über 52 Wochen bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer COPD.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung mit einmal täglich QVA149 im Vergleich zu Placebo, beurteilt anhand der Häufigkeit der unter der Behandlung aufgetretenen UEs.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren die Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs), Laborergebnisse und der bronchodilatatorische Effekt von QVA149 versus Placebo auf der Grundlage des FEV₁ vor der nächsten Dosis (Mittelwert der 15 und 45 min vor der nächsten Dosis bestimmten Werte). FVC und FEV₁ wurden zu allen Zeitpunkten nach Studienbeginn gemessen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>ENLIGHTEN war eine 52-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Parallelgruppen.</p> <p>Am Ende der Screeningphase (Visite 3) wurden die Patienten randomisiert (2:1) und einer Behandlung mit einmal täglich QVA149 110/50 mg oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung war nach Raucherstatus stratifiziert (aktive Raucher/Exraucher).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht berichtet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Die Studienpopulation bestand aus Männern und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit mäßig schwerer bis schwerer COPD (Stadium II oder III nach den GOLD-Kriterien von 2008), einer Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren und einem forcierten expiratorischen Einsekundenvolumen nach Bronchodilatatorgabe (FEV₁) von ≥ 30 % und < 80 % vom Normwert und einem Verhältnis des FEV₁ nach Bronchodilatatorgabe zur forcierten Vitalkapazität (FVC) von $< 0,70$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2013 ENLIGHTEN
		<p>beim Screening. Der Gesamtsymptomscore der Patienten musste an 4 der letzten 7 Tage vor der Randomisierung 1 betragen (erhalten durch Addition der Scores der Symptome morgens und abends, d. h. Husten, Giemen, Sputumproduktion/-farbe, Atemnot).</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren COPD-Exazerbationen in den 6 Wochen vor dem Screening oder zwischen Screening und Randomisierung, die eine Behandlung mit Antibiotika oder oralen Steroiden oder eine Hospitalisierung erforderten; Atemwegsinfektionen in den 4 Wochen vor dem Screening oder während des Screenings, Asthma in der Anamnese und klinisch signifikante Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz finanziert und in akademischen und klinischen Studienzentren in Europa, Kanada, Asien (Indien, Korea) und Südafrika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden randomisiert und einer Behandlung mit einmal täglich QVA149 110/50 mg oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung war nach Raucherstatus stratifiziert (aktive Raucher/Exraucher). QVA149 und Placebo wurden morgens zwischen 08:00 und 11:00 Uhr mit dem Breezhaler verabreicht. Keiner der Patienten erhielt zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie Placebo als einzige Behandlung: Placebo wurde zu der bestehenden COPD-Hintergrundtherapie zugefügt, zum Beispiel tägliche Anwendung von ICS.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die Sicherheitsparameter und die bei der Spirometrie bestimmten Werte (vor der nächsten Dosis und bis zu 1 h danach) wurden gemessen, wenn die Patienten in Woche 3, 6, 12, 26, 39 und 52 ins Studienzentrum kamen (Visiten 4-9). Bei den Sicherheitsparametern wurden alle UEs, schwerwiegenden UEs (SUEs) zusammen mit ihrem Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament erfasst. Alle unter der Behandlung aufgetretenen UEs, die bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments, aber nicht später als 7 Tage (im Falle eines SUE 30 Tage) nach Ende der Behandlungsphase auftraten, wurden erfasst und als UEs klassifiziert.

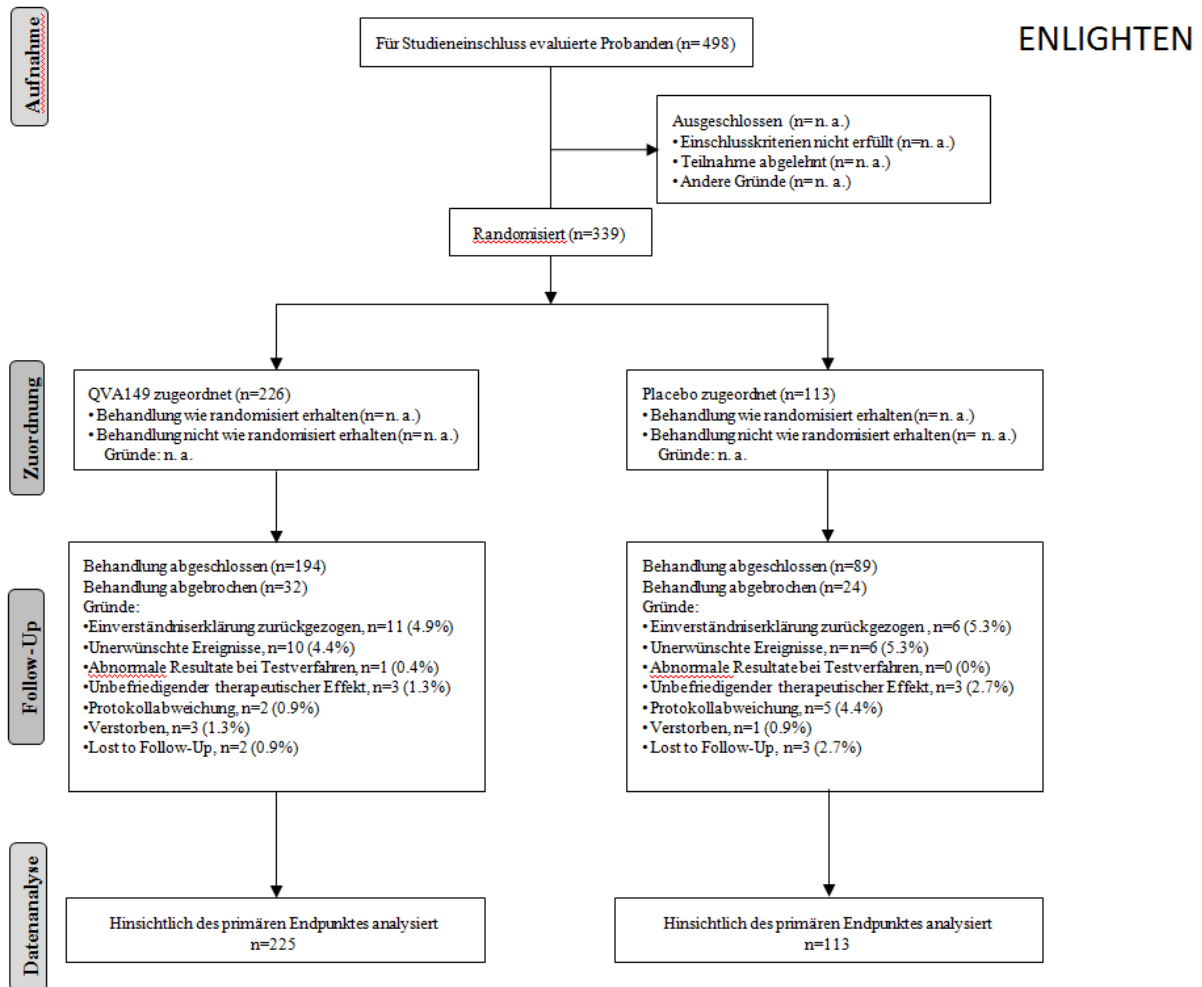
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2013 ENLIGHTEN
		Diese UEs wurden nach MedDRA kodiert (Version 14 oder höher). Die während der Studie in den beiden Gruppen aufgetretenen Todesfälle wurden von einem externen Komitee beurteilt. Die Spirometriewerte wurden 45 und 15 min vor der nächsten Dosis sowie 30 und 60 min danach bestimmt. Im Falle eines Therapieabbruchs wurde eine Bestimmung der Spirometriewerte durchgeführt. Die Patienten wurden zur Bewertung der Sicherheit nach Ende der Behandlungsphase für 30 weitere Tage nachbeobachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Fallzahl basierte auf Schätzern vor der Studie, denen zufolge unter der Annahme einer Therapieabbruchrate von 30 % über 12 Monate 226 Patienten in der QVA149-Gruppe und 113 Patienten in der Placebo-Gruppe erforderlich wären, um in der QVA149-Gruppe mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % bzw. 96 % eine UE-Inzidenzrate von 1 % bzw. 2 % zu erkennen. Diese Zahl war auch ausreichend, um einen Unterschied von 120 ml beim mittleren FEV ₁ vor der nächsten Dosis in Woche 52 zwischen QVA149 und Placebo (sekundärer Endpunkt) auf einem Signifikanzniveau von 5 % und mit einer geschätzten Teststärke von 94 % zu erkennen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht berichtet
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden randomisiert (2:1), es wurden keine Details zum Randomisierungsverfahren angegeben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war nach Raucherstatus stratifiziert (aktive Raucher/Exraucher).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden randomisiert (2:1)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Nicht berichtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2013 ENLIGHTEN
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Doppelblind
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?	Doppelblind, keine Details angegeben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht berichtet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Analyse aller Sicherheitsendpunkte wurde die Sicherheitspopulation verwendet, die aus allen Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Der primäre Endpunkt der UEs ist als Anzahl und Prozentsatz der Patienten innerhalb jeder Behandlungsgruppe angegeben. Um mögliche Unterschiede in der Exposition zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen, wurden die UEs auch als Gesamtzahl der Ereignisse pro Patientenjahr für alle UEs zusammen angegeben. Für die Vergleiche zwischen QVA149 und Placebo wurden die 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) zusammen mit den entsprechenden p-Werten angegeben. Es wurden keine Korrekturen für Mehrfachmessungen und keine Imputation für fehlende Sicherheitsdaten vorgenommen. Die Wirksamkeitsendpunkte (Spirometrie) wurden mit dem Gesamtkollektiv (FAS) analysiert, das aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, analysiert entsprechend der zugewiesenen Behandlungsgruppe.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Post-hoc-Analyse schwerwiegender Pneumonie-Ereignisse und der Rate schwerwiegender unerwünschter respiratorischer Ereignisse erfolgte mit einer Stratifizierung nach Schweregrad der COPD.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	Von den 498 gescreenten Patienten wurden 339 randomisiert und erhielten: - QVA149 (n = 226) - Placebo (n = 113)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2013 ENLIGHTEN
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt schlossen 83,5 % der Patienten die 52-wöchige Studienbehandlung ab. In die Sicherheitspopulation und das FAS wurden insgesamt 338 Patienten eingeschlossen, da ein zur QVA149-Gruppe randomisierter Patient seine Einwilligung zurückzog, bevor er die Studienmedikation erhielt, weil er nicht in der Lage war, die Spirometrie-Tests durchzuführen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>QVA149</u></p> <p>226 Patienten wurden randomisiert, von denen 32 (14,2 %) die Studie aus den folgenden Gründen abbrachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligung, n = 11 (4,9 %) - Unerwünschte(s) Ereignis(se), n = 10 (4,4 %) - Anomale(s) Testergebnis(se), n = 1 (0,4 %) - Ungenügende therapeutische Wirkung, n = 3 (1,3 %) - Protokollverletzung, n = 2 (0,9 %) - Tod, n = 3 (1,3 %) - Keine Nachbeobachtung möglich, n = 2 (0,9 %) <p>Placebo</p> <p>113 Patienten wurden randomisiert, von denen 24 (21,2 %) die Studie aus den folgenden Gründen abbrachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligung, n = 6 (5,3 %) - Unerwünschte(s) Ereignis(se), n = 6 (5,3 %) - Anomale(s) Testergebnis(se), n = 0 (0 %) - Ungenügende therapeutische Wirkung, n = 3 (2,7 %) - Protokollverletzung, n = 5 (4,4 %) - Tod, n = 1 (0,9 %) - Keine Nachbeobachtung möglich, n = 3 (2,7 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: April 2010 Studienabschluss: Dezember 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär entsprechend dem Protokoll
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Dahl 2013 ENLIGHTEN



Die Studie Bateman 2013 SHINE wurde sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet.

Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2013 SHINE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von QVA149 (Indacaterol 110 mcg/Glycopyrroniumbromid 50 mcg) gegenüber den Einzelkomponenten Indacaterol und Glycopyrroniumbromid sowie gegenüber Tiotropiumbromid und Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD.</p> <p>Hypothese: Hypothese der „Kombinationsregel“: Die duale Bronchodilatation mit QVA149 erzielt einen therapeutischen Zusatznutzen, verglichen mit den Monotherapien Indacaterol und Glycopyrroniumbromid, sowie im Vergleich mit Tiotropiumbromid, dem aktuellen Goldstandard, und Placebo, innerhalb einer Patientenpopulation mit mittlerer bis schwerer COPD.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 26-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 2:2:2:2:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren, die vor Beginn jedweder Studienprozedur eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet haben. • Diagnostizierte stabile moderate bis schwere COPD (Stadien II und III gemäß GOLD 2006 Kriterien). • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • FEV₁ ≥ 30 % und < 80 % des Sollwertes (1 Stunde nach Inhalation von 84 mcg oder äquivalenter Dosis von Ipratropiumbromid und 400 mcg Albutamol), und einem FEV₁/FVC-Wert < 0.7 bei Visite 2 (Tag -14) • Symptomatische Patienten, gemäß den elektronischen Tagebuchdaten zwischen Visite 2 und Visite 3, mit einem Gesamtscore von 1 oder mehr an mindestens 4 von 7 Tagen vor Visite 3 (unter Verwendung des Studientagebuchs). <p>Ausschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen und stillende Mütter (Schwangerschaft bestätigt durch positiven Urintest) • Frauen im gebärfähigen Alter • Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Anticholinergika, lang- und kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, sympathomimetischen Amininen, Laktose oder sonstigen Arzneimittelbestandteilen • Bekannte Verlängerung des QT-Intervalls oder verlängerter QT-Zeit bei Visite 2 (Tag -14), gemäß Fridericia-Methode (> 450 ms bei Frauen und Männern), durch EKG bestätigt • Patienten mit klinisch signifikanten Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) bei Visite 2, für die sich nach Einschätzung der Prüfarzte ein potentielles Risiko durch die Studie ergibt. • Typ-1-Diabetes oder unkontrollierter Typ-2-Diabetes • Kein akzeptables Spirometrieergebnis bei Visite 2 gemäß den Kriterien der <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society Criteria</i>. • Patienten mit Engwinkel-Glaukom, Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion, moderater bis schwerer Niereninsuffizienz oder Harnverhalt. • Behandelte oder unbehandelte Krebserkrankung eines Organsystems (inklusive Lungenkrebs) innerhalb der letzten 5 Jahre; unabhängig davon, ob es Hinweise auf Lokalrezidive oder Metastasen gab, mit Ausnahme eines Basalioms. [Aufnahme von Patienten mit amelanotischem] • Patienten, die nach Beurteilung des Prüfarztes, eine klinisch relevante Laborveränderung oder einen klinisch relevanten Befund hatten, wie z.B.: instabile Angina Pectoris, Linksherzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Arrhythmie (außer chronisches Vorhofflimmern), unkontrollierte Hypo- oder Hyperthyreose, Hypokaliämie oder hyperadrenergischer Zustand. • Unfähigkeit, elektronisches Patiententagebuch zu führen • Unzuverlässigkeit oder mangelnde Compliance nach Meinung des Prüfarztes • Chronischen Hypoxämie • Langzeit-Sauerstofftherapie (≥ 15 Stunden/Tag) • COPD-Exazerbationen innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1 oder zwischen Visite 1 und 3 (Behandlung mit Antibiotika, systemischen Steroiden oder eine Hospitalisierung erforderlich); erneutes Screening, 6 Wochen nach beendeter COPD-Exazerbation jedoch möglich) • Atemwegsinfektion 4 Wochen vor Visite 1 • Atemwegsinfektion während der <i>Pre-Screening</i>-Phase (bis zu Visite 3) (erneute Untersuchung 6 Wochen nach Ausheilen der Infektion) • Aktive Lungentuberkulose (außer im Röntgenbild inaktiv) • Begleitenden Lungenerkrankung, (z.B. Lungenfibrose, klinisch signifikante Bronchiektasie, Sarkoidose, interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Hypertonie) • Lungenlobektomie, Lungenteilresektion oder Lungentransplantation • Asthma-/COPD-Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr • Erhöhte Eosinophilenzahl(> 600/mm³ bei Visite 2; erneutes Screening 6 Wochen nach dem Ausheilen) • Allergische Rhinitis mit gelegentlicher Einnahme von H1-Rezeptor-Antagonisten oder intranasalen Kortikosteroiden (stabile Dosis erlaubt) • Ekzem (atopisch), bekannte IgE-Erhöhung oder bestätigte Allergie in den letzten 5 Jahren • Bekannter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktive oder geplante Teilnahme an pulmonalem Rehabilitationsprogramm
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Studienzentren in Europa, Nordamerika, Südamerika, den Philippinen, Japan, Indien, Australien, China, Taiwan und Südafrika</p> <p>Studiensponsor: Novartis Pharma GmbH</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: QVA149 (Indacaterol 110 mcg/Glycopyrroniumbromid) einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe des Breezhaler[®] (Novartis Pharma AG, Stein, Schweiz)</p> <p>Gruppe 2: Indacaterol 150 mcg einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe des Breezhaler[®] (Novartis Pharma AG, Stein, Schweiz)</p> <p>Gruppe 3: Glycopyrroniumbromid 50 mcg einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe des Breezhaler[®] (Novartis Pharma AG, Stein, Schweiz)</p> <p>Gruppe 4: Tiotropiumbromid 18 mcg, einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe des HandiHaler[®] (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland)</p> <p>Gruppe 5: Placebo, einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe des Breezhaler[®] (Novartis Pharma AG, Stein, Schweiz)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 26 <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Fokal-Score in Woche 12 und 26 • TDI-Responder (Veränderung von ≥ 1 Einheit im TDI-Fokal-Score) • SGRQ-Gesamtscore nach 12 und 26 Wochen • SGRQ-Responder (Veränderung von ≥ 4 Einheiten im SGRQ-Gesamtscore) • Mittlerer täglicher Bedarf an Notfallmedikation während des Studienzeitraums (26 Wochen) • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) für die Behandlungsarme QVA149, Indacaterol 150 mcg, Glycopyrroniumbromid 50 mcg gegenüber Placebo • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) QVA149 gegenüber Tiotropiumbromid • Nächtliches Erwachen über einen Zeitraum von 26 Wochen (Anteil

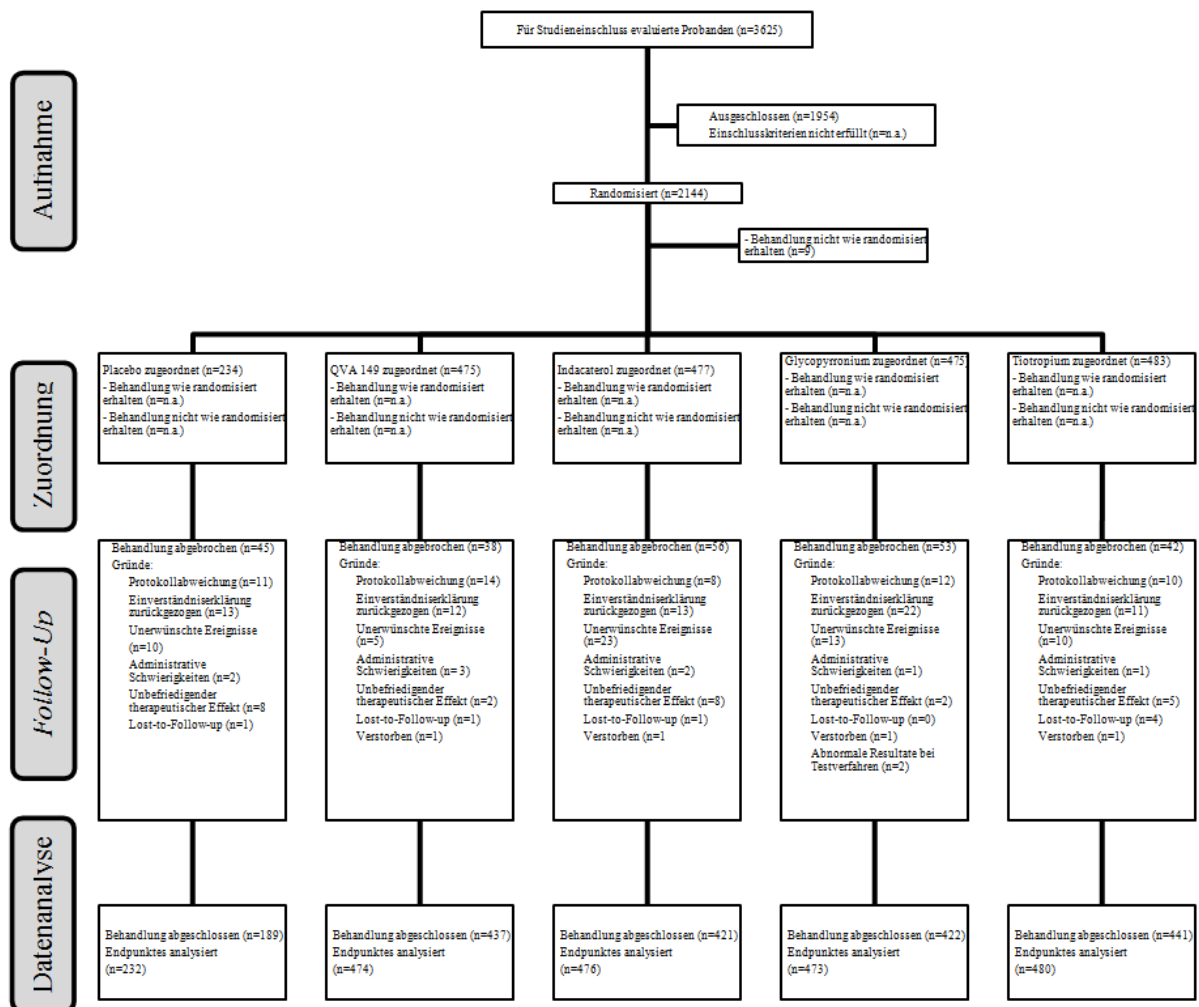
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
		der Nächte) <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ AUC_{0-12h}
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ein Stichprobengröße von 380 COPD-Patienten in jeder der aktiven Behandlungsgruppen und 180 Patienten in der Placebogruppe resultierte in einer Wahrscheinlichkeit von mindestens: <ol style="list-style-type: none"> 1) 87 %, einen signifikanten Unterschied von QVA149 gegenüber den Referenztherapien Indacaterol und Glycopyrroniumbromid 2) 99 % zwischen aktiven Behandlungsgruppen und Placebo 3) 80 % für Nicht-Unterlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropiumbromid einen signifikanten Unterschied festzustellen. Der angestrebte, klinisch signifikante Unterschied betrug 120 ml Talspiegel-FEV ₁ zwischen aktiven Behandlungsgruppen und Placebo, 60 ml zwischen QVA149 und Indacaterol und Glycopyrroniumbromid sowie 40 ml gegenüber Tiotropiumbromid.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die <i>Interactive Response Technology</i> (IRT) teilte jedem Studienteilnehmer eine randomisierte Nummer zu, die die Behandlungsgruppe bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Baseline-Raucherstatus und LABA-/inhalierter Kortikosteroid-Bedarf. Patienten, die Behandlungsarm 4 zugeteilt wurden (open-label Tiotropiumbromid), erhielten keine Medikamentennummer, da ihre Versorgung lokal erfolgte.
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	Den Patienten wurde die randomisierte Nummer zugeteilt. Der Prüfarzt, der das IRT kontaktierte, erhielt keine Kenntnis der randomisierten Nummer.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
	war	
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 IRT erstellte die Randomisierungsliste und teilte die Patienten den Behandlungsgruppen zu. Die Prüfarzte nahmen die Patienten in die Studie auf.
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) und b) waren verblindet für die Behandlungsarme QVA149, Indacaterol, Glycopyrroniumbromid und Placebo zu, da die Verabreichung über Inhalation mit dem Breezhaler [®] erfolgte. Die Medikamentenverabreichung im Behandlungsarm Tiotropiumbromid erfolgte mit dem HandiHaler [®] . c) keine Angaben Der Studienarzt, der mit der IRT in Verbindung stand, erhielt keine Kenntnis der zugeteilten Nummern.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Medikamente wurde durch identische Verpackung, Beschriftung, Verabreichungszeitplan, Geschmack und Geruch verblindet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre und sekundäre Zielkriterien wurden mittels eines gemischten Modells analysiert. Für das primäre Zielkriterium Talspiegel-FEV ₁ wurde die Behandlung als <i>fixed effect</i> , Baseline-FEV ₁ sowie FEV ₁ vor und nach Inhalation von Salbutamol und Ipratropium als Kovarianz betrachtet. Das Modell beinhaltete auch den Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher), die Nutzung von intranasalen Kortikosteroiden und die Studienregion zu Studienbeginn als <i>fixed effects</i> . Das Studienzentrum innerhalb der Region wurde als <i>random effect</i> betrachtet. Behandlungsunterschiede, ihre Standardfehler und ein 95%iges Konfidenzintervall wurden mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhielten, analysiert. Die Überlegenheit von QVA149 gegenüber Indacaterol oder Glycopyrroniumbromid wurde belegt, wenn der adjustierte, einseitige p-Wert niedriger war als das hinsichtlich der Multiplizität adjustierte Signifikanzniveau. Sekundäre Zielkriterien wurden mit der gleichen Methode analysiert. Die Nicht-Unterlegenheit von QVA149 gegenüber Tiotropiumbromid wurde über eine Per-Protokoll-Analyse evaluiert (Kriterium: 40 ml Behandlungsunterschied).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	Talspiegel FEV ₁ während Woche 26 wurde in den Subgruppen Alter, Geschlecht, Krankheitsgrad und der Nutzung von intranasalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
	und adjustierte Analysen	Kortikosteroiden analysiert. Entsprechende Interaktionsterme und zusätzliche Kovarianzen wurden verwendet. Es wurde keine Adjustierung für Multiplizität vorgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>QVA 149: 475 Indacaterol: 477 Glycopyrroniumbromid: 475 Tiotropiumbromid: 483 Placebo: 234</p> <p>b)</p> <p>QVA 149: 474 Indacaterol: 476 Glycopyrroniumbromid: 473 Tiotropiumbromid: 480 Placebo: 232</p> <p>c)</p> <p>QVA 149: 474 Indacaterol: 476 Glycopyrroniumbromid: 473 Tiotropiumbromid: 480 Placebo: 232</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: QVA149:</p> <p>Abbruch insgesamt (n=38) Protokollabweichung (n=14) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=12) Unerwünschte Ereignisse (n=5) Administrative Schwierigkeiten (n= 3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Lost-to-follow-up (n=1) Verstorben (n=1)</p> <p>Gruppe 2: Indacaterol</p> <p>Abbruch insgesamt (n=56) Protokollabweichung (n=8) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=13) Unerwünschte Ereignisse (n=23) Administrative Schwierigkeiten (n=2) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2013 SHINE
		<p>Lost-to-follow-up (n=1) Verstorben (n=1)</p> <p>Gruppe 3: Glycopyrroniumbromid Abbruch insgesamt (n=53) Protokollabweichung (n=12) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=22) Unerwünschte Ereignisse (n=13) Administrative Schwierigkeiten (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Lost-to-follow-up (n=0) Verstorben (n=1) Abnormale Resultate bei Testverfahren (n=2)</p> <p>Gruppe 4: Tiotropiumbromid Abbruch insgesamt (n=42) Protokollabweichung (n=10) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=11) Unerwünschte Ereignisse (n=10) Administrative Schwierigkeiten (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5) Lost-to-follow-up (n=4) Verstorben (n=1)</p> <p>Gruppe 5: Placebo Abbruch insgesamt (n=45) Protokollabweichung (n=11) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=13) Unerwünschte Ereignisse (n=10) Administrative Schwierigkeiten (n=2) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8) Lost-to-follow-up (n=1)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	21. September 2010 – 10. Februar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Bateman 2013 SHINE

Die Studie Wedzicha 2013 SPARK wurde sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet.

Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wedzicha 2013 SPARK

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/ Fragestellung: Vergleich von einmal täglich QVA149 (Kombinationspräparat bestehend aus Indacaterol 110 µg und Glycopyrroniumbromid 50 µg) mit Glycopyrroniumbromid 50 µg und Tiotropiumbromid 18 µg bei Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD.</p> <p>Hypothesen: Überlegenheit von QVA149 gegenüber Glycopyrroniumbromid und Tiotropiumbromid</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 64-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Bei Tiotropiumbromid 18 µg handelte es sich um eine Open-Label-Behandlung.</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥40 Jahren (Unterzeichnung einer Einverständniserklärung) • Schwere bis sehr schwere Einschränkung des Atemstroms (Stadium III oder IV nach der <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> [GOLD] 2008 Kriterien) • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren. • Postbronchodilatatorisches FEV₁ < 50 % des Sollwertes (gemessen 24 Stunden nach Medikamenteneinnahme) • Postbronchodilatatorisches FEV₁/FVC-Verhältnis von < 0,70 beim zweiten Screening (Tag -14) • Mindestens eine Exazerbation in den vergangenen 12 Monaten, die der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika bedurfte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen, die potenziell schwanger werden konnten • Langzeitsauerstofftherapie von > 15 Stunden/Tag aufgrund chronischer Hypoxämie • COPD-Exazerbationen, die der Behandlung mit Antibiotika oder systemischen Kortikosteroiden (oral oder intravenös) bedurften oder einer stationären Aufnahme 6 Wochen vor Visite 1 oder zwischen den Visiten 1 und 3 • COPD-Exazerbation zwischen Visite 1 und 3 wurden zugelassen, aber erneutes Screening mindestens 6 Wochen nach der Beendigung der Exazerbation • Atemwegsinfektionen innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 • Auftretende Atemwegsinfektion während der Screening-Phase (erneutes Screening 4 Wochen nach Genesung) • Begleitende Lungenerkrankungen, wie z.B. Lungentuberkulose, klinisch signifikanter Bronchiektasen, Sarkoidose, interstitieller Lungenerkrankung oder Lungenhochdruck • Lungenlobektomie, operative Reduktion des Lungenvolumens oder Lungentransplantation • Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes abnormale klinisch relevante anormale Laborwerte oder klinisch signifikante Beschwerden aufweisen, wie z.B. instabile ischämische Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz, Vorgeschichte von Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen (ausschließlich chronischem Vorhofflimmern), Vorgeschichte von Malignomen eines beliebigen Organs (einschließlich Lungenkrebs), die behandelt oder nicht behandelt wurden, unabhängig von Lokalrezidiven oder Metastasen innerhalb der letzten 5 Jahre, mit der Ausnahme von lokalisierten Basalzellkarzinoma der Haut. Nicht-eingestellte Unter- oder Überfunktion der Schilddrüse, Hypokaliämie, hyperadrenergischer Zustand, Engwinkelglaukom, symptomatische Prostatahyperplasie oder Blasenhalsobstruktion oder mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörung oder Harnverhalt. Zudem Beschwerden, die die Sicherheit oder Protokollkonformität, die Erhebung oder den Abschluss der Studie beeinflussen konnten. • Asthma in der Krankengeschichte (Eosinophilenzahl > 600/mm³ (zu Visite 2) oder dem Auftreten von Symptomen vor dem 40. Lebensjahr • Allergische Rhinitis und unregelmäßige Verwendung von H₁-Antagonisten oder intranasalen Kortikosteroiden • Patienten mit Ekzemen (atopisch), bekanntem hohem IgE-Level oder bekanntem positiven Hautpricktest in den letzten 5 Jahren. • Bekannte Vorgeschichte und Diagnose von Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. • Patienten mit Teilnahme an der aktiven Phase eines begleiteten Lungenrehabilitierungsprogramms • Patienten mit Typ-1- oder unkontrollierter Typ-2-Diabetes-Erkrankung • Patienten Kontraindikation oder Überempfindlichkeit gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
		<p>folgenden Medikamenten oder deren Wirkstoffen: Anticholinergische Wirkstoffe, lang - oder kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika oder sympathomimetischen Amine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte des Long-QT-Syndroms oder verlängertem QTc-Intervall (>450 ms) bei Visite 2 • Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) • Patienten mit Bedarf einer Behandlung der COPD oder ähnlichen Erkrankungen (z.B. allergische Rhinitis) nach Studienbeginn (falls keine Stabilisierung möglich) • Einnahme anderer, von der Studie ausgeschlossener Medikamente • Patienten, die nicht in der Lage waren, einen Einmaldosis-Trockenpulverinhalator zu verwenden. • Patienten, die nicht in der Lage waren, ein elektronisches Tagebuch zu führen. • Patienten, die, nach Ansicht des Prüfaztes, nicht zuverlässig oder nicht protokollkonform gewesen wären. • Einnahme anderer Prüfmedikationen zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme oder innerhalb von 30 Tagen nach oder 5 Halbwertszeiten von Visite 1 • Patienten, die 30 Tage vor der Screening-Visite oder während der Run-in-Periode mit einem attenuierten Lebendimpfstoff behandelt wurden (Inaktive Influenzaimpfung, Pneumokokkenimpfung oder eine andere inaktive Impfung war zugelassen, sofern sie nicht innerhalb von 48 Stunden vor dem Screening oder der Randomisierungsvisite verabreicht wurde).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 362 Zentren in 27 Ländern, darunter USA, Argentinien, Österreich, Kanada, Kolumbien, Tschechien, Dänemark, Estland, Finland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Irland, Israel, Italien, Mexiko, die Niederlanden, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Russland, Slowakei, Südafrika, Spanien, Vereinigtes Königreich</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: QVA149 (Kombinationspräparat Indacaterol 110 µg und Glycopyrroniumbromid 50 µg), Einfachdosis-Trockenpulver-Inhalator, (Breezhaler[®], Novartis Pharma AG, Stein, Switzerland), einmal täglich</p> <p>Gruppe 2: Glycopyrroniumbromid 50 µg, Einfachdosis-Trockenpulverinhalator(Breezhaler[®], Novartis Pharma AG, Stein, Switzerland), einmal täglich</p> <p>Gruppe 3:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
		Tiotropiumbromid 18 µg, Einfachdosis-Trockenpulverinhalator(Handihaler®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen im Behandlungszeitraum im Vergleich von QVA149 und Glycopyrroniumbromid.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen im Behandlungszeitraum im Vergleich von QVA149 und Tiotropiumbromid. • Zeit bis zur ersten moderater oder schweren COPD-Exazerbation • Rate der COPD-Exazerbationen, die die Behandlung mit systemische Kortikosteroiden und Antibiotika bzw. Glukokortikosteroiden und Antibiotika bedurften • Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation, die einer stationären Aufnahme bedurfte. • Zeit bis zur ersten schweren COPD-Exazerbation, die einer stationären Aufnahme bedurfte. • Rate moderater COPD-Exazerbationen. • Rate aller COPD-Exazerbationen • Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten oder schweren COPD-Exazerbation. • Anteil der Anzahl der Tage mit moderater oder schwerer COPD-Exazerbation • Anteil der Anzahl der Tage mit Einnahme systemischer Kortikosteroide, Antibiotika und der Einnahme beider Medikationen (systemische Kortikosteroide und Antibiotika) gegen COPD-Exazerbationen. • Subgruppenanalysen für die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen und die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation, stratifiziert für diverse Variablen. • Subgruppenanalysen für die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen allein, stratifiziert für diverse Variablen • Subgruppenanalysen für die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen, die der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika und beidem bedurfte. • Bronchodilatatorische Wirksamkeit von QVA149 vs. Glycopyrroniumbromid und Tiotropiumbromid (Talspiegel-FEV₁) • FVC vor der Behandlung • Kumulative Raten moderater und schwerer COPD-Exazerbationen für multiple Exazerbationen zu verschiedenen Zeitpunkten • Anteil der frühzeitig ausgeschlossenen Patienten • SGRQ-Gesamtscore • SGRQ-Responder (Anteil der Patienten, die einen <i>minimum clinically important difference</i> (≥ 4 Einheiten) im SGRQ-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
		Gesamtscore erreichen) <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch von Notfallmedikation im Behandlungszeitraum
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde als benötigte Anzahl der Patientenjahre unter Annahme einer konstanten Exazerbationsrate geschätzt. Die Anzahl der Patientenjahre wurde geschätzt, um eine Reduktion von 20 % der Exazerbationsrate in der QVA149-Behandlungsgruppe gegenüber der Glycopyrroniumbromid-Behandlungsgruppe nachzuweisen. Dafür wurde die Formel zur Berechnung der Stichprobengröße der TRISTAN-Studie verwendet. Eine Neuberechnung der Stichprobengröße wurde nach den ersten 5 Monaten geplant. Im Fall einer Neuberechneten Power von mehr als 90 % sollte die Behandlungszeit auf mindestens 52 Wochen reduziert werden. Die Neuberechnung ergab eine zu geringe Power für den primären Endpunkt, so dass die Stichprobengröße um 200 Patienten und die Studiendauer auf 15 Monate erhöht wurde. Die maximal erlaubte Dauer der Behandlungszeit wurde auf 18 Monate gesetzt. Unter der Annahme einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ungefähr 17 Monaten wurden 2198 Patienten auf die drei Behandlungsgruppen randomisiert, was eine Power von 84 % ergab. Ein Dispersionsparameter von 0,625 wurde auf Basis der OPTIMAL- und TRISTAN-Studien geschätzt. Vorherige Studien zeigten eine Drop-out-Rate von 13 %, so dass die berechnete Stichprobengröße um 15 % erhöht wurde. Auf einem Signifikanzniveau von 5 % führte dies zu einer Stichprobengröße von 2647.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive-Voice-Response-System) oder eines Internet-basierten Systems erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten, die auf open-label Tiotropiumbromid randomisiert wurden, wurden keine Behandlungsnummer zugeteilt, da Patienten lokal mit Tiotropiumbromid versorgt wurden. Die Randomisierung wurden nach Raucherstatus und Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Randomisierungssequenz wurde mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive-Voice-Response-System) oder eines Internet-basierten Systems erzeugt.

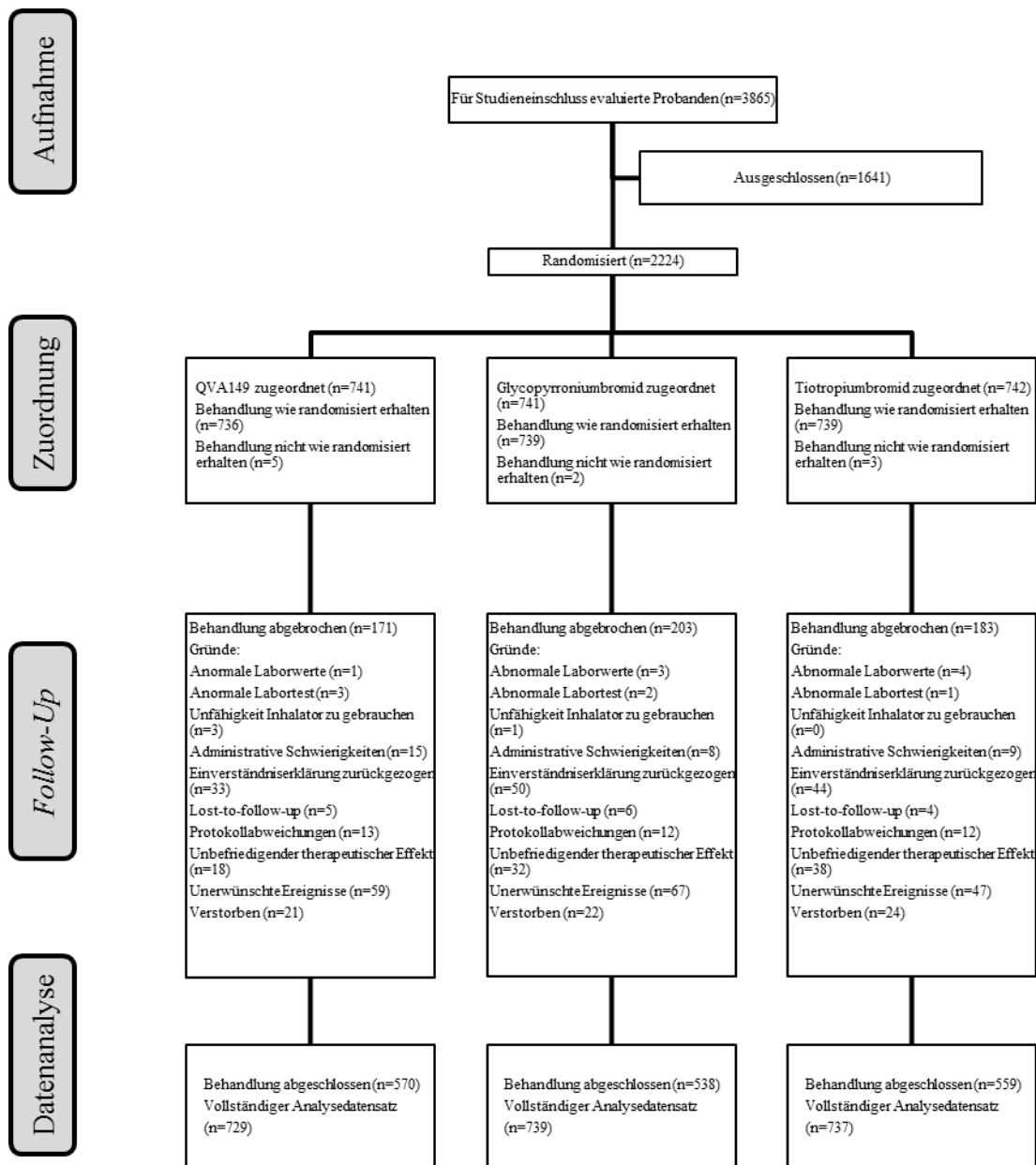
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
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), b) und c) waren verblindet in der QVA149- und Glycopyrronium- Studienpopulation. Eine Entblindung erfolgte nur im Notfall oder nach Beendigung der Studie. Tiotropiumbromid wurde open-label verabreicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die doppelblinden Medikamente wurden bezüglich der Verpackung, der Aufschrift, der Verabreichungszeit, des Aussehens, des Geschmacks und des Geruchs vereinheitlicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Exazerbationsraten im Behandlungszeitraum wurden mittels des negativen Binomialmodells analysiert. Da das Modell die Dauer, die ein Patient in der Studie war als Off-set-Variable enthielt, was automatisch Patienten berücksichtigt, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, wurde die primäre Analyse ohne Imputation durchgeführt. Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, wurden zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen, einschließlich COPD-Exazerbationen, bis zum Ende des 64-wöchigen Behandlungszeitraums beobachtet. Für alle Patienten wurden COPD-Exazerbationen, die innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Behandlung auftraten mit den zuvor beobachteten COPD-Exazerbationen addiert. Um den Typ-1-Fehler konstant auf einem Level von 5 % zu halten, wurde der primäre Endpunkt mittels eines zweiseitigen Test auf Überlegenheit auf einem Typ-1-Fehlerlevel von 5 % analysiert. Sekundäre Endpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
		Talspiegel-FEV ₁ wurden als Least-Square-Mittelwerte und geschätzten Unterschieden zwischen den Behandlungen einschließlich der 95%-igen Konfidenzintervalle und den p-Werten dargestellt. Für FEV ₁ und SGRQ-Werte wurden fehlende Werte durch die LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) imputiert. Werte wurden jedoch nicht länger als 11(FEV ₁) und 14 (SGRQ) Wochen weitergetragen werden. Falls signifikant wurde die wichtigste sekundäre Variable mittels eines zweiseitigen Test auf Überlegenheit auf einem Typ-1-Fehlerlevel von 5 % analysiert. Weitere Variablen wurden nicht nach multiplen Testen adjustiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Rate an moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbationen (auch unter Einnahme systemischer Kortikosteroide und Antibiotika) wurde in Subgruppen durchgeführt.</p> <p>Subgruppen pro Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen für die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen und die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD-Exazerbation: Mit/ohne ICS-Therapie, Raucherstatus bei Baseline (Raucher/Ex-Raucher), Geschlecht, Alter (< 65, 65 - < 75, ≥ 75 Jahre), Ethnizität (kaukasisch, asiatisch, andere), schwere der Ventilationobstruktion (schwer/sehr schwer), Body-Mass-Index (> 30 und ≤ 30) • Subgruppenanalysen für die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen allein: Region (Nord-/Südamerika, West-/Ost-Europa, Asien), Reversibilität beim Screening (≤ 5 %, > 5 % und ≤ 12 %, > 12 %), frühere Exazerbationen (< 2, ≥ 2 im Jahr zuvor), Patienten mit Teilnahme an gesamter Studie/Studienabbrecher, nördliche und südliche Hemisphäre, Winter- und Sommersaison • Subgruppenanalysen für die Rate moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen, die der Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika und beidem bedurfte: Mit/ohne ICS-Therapie, COPD-Schweregrad (schwer/sehr schwer)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	<p>a): QVA149: 741 Glycopyrroniumbromid 50 µg: 741 Tiotropiumbromid 18 µg: 741</p> <p>b): QVA149: 736 Glycopyrroniumbromid 50 µg: 739 Tiotropiumbromid 18 µg: 739</p> <p>c):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
	berücksichtigt wurden	QVA149: 729 Glycopyrroniumbromid 50 µg: 739 Tiotropiumbromid 18 µg: 737
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: QVA149 Behandlung abgebrochen (n=171) Gründe: Abnormale Laborwerte (n=1) Abnormale Labortest (n=3) Unfähigkeit Inhalator zu gebrauchen (n=3) Administrative Schwierigkeiten (n=15) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=33) Lost-to-follow-up (n=5) Protokollabweichungen (n=13) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=18) Unerwünschte Ereignisse (n=59) Verstorben (n=21)</p> <p>Gruppe 2: Glycopyrroniumbromid 50 µg Behandlung abgebrochen (n=203) Gründe: Anormale Laborwerte (n=3) Anormale Labortest (n=2) Unfähigkeit Inhalator zu gebrauchen (n=1) Administrative Schwierigkeiten (n=8) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=50) Lost-to-follow-up (n=6) Protokollabweichungen (n=12) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=32) Unerwünschter Ereignisse (n=67) Verstorben (n=22)</p> <p>Gruppe 3: Tiotropiumbromid 18 µg Behandlung abgebrochen (n=183) Gründe: Anormale Laborwerte (n=4) Anormale Labortest (n=1) Unfähigkeit Inhalator zu gebrauchen (n=0) Administrative Schwierigkeiten (n=9) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=44) Lost-to-follow-up (n=4) Protokollabweichungen (n=12) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=38) Unerwünschte Ereignisse (n=47) Verstorben (n=24)</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wedzicha 2013 SPARK
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	27. April 2010 – 11. Juli 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Wedzicha 2013 SPARK

**Anhang 4-E3: Methodik der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierten
vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

Anhang 4-E4: Methodik der eingeschlossenen Studien – weiteren Untersuchungen

Das Studiendesign und die Studienmethodik für die Studien Donohue 2013 (DB2113373), Bateman 2013 SHINE und Wedzicha 2013 SPARK, die sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet wurden, ist in Anhang 4-E2 dargestellt.

Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Celli 2014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Celli 2014
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Umeclidiniumbromid (UMEC)/ Vilanteroltrifenatat (VI) mit den Monotherapien Umeclidiniumbromid (UMEC), Vilanterol (VI) und Placebo bei Patienten mit COPD</p> <p>Hypothese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von UMEC/VI gegenüber UMEC und VI • Überlegenheit von UMEC/VI, UMEC oder VI gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 3:3.3:2</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD • Alter ≥ 40 Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Post-Salbutamol FEV₁ ≤ 70 % des prognostizierten Sollwertes sowie FEV₁/FVC < 70 % • mMRC (<i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>) ≥ 2 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen oder stillende Mütter • Bestehende Asthma-Erkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Celli 2014
		<ul style="list-style-type: none"> • Begleitende respiratorische Erkrankungen • Operative Lungenvolumenreduktion innerhalb von 12 Wochen vor dem ersten Screening • Signifikante Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika, Beta-2-Agonisten, den Hilfsstoffen von Magnesiumstearat oder Laktose • Klinisch signifikante Anomalien, die nicht auf COPD zurückzuführen sind • COPD- oder Pneumonie-bedingte stationäre Aufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem ersten Screening • Anormale und klinisch signifikanten EKG-Ergebnisse zum Zeitpunkte des Screenings • Klinisch signifikanten Laborergebnisse während des Screenings • Gebrauch von systemischen Kortikosteroide, Antibiotika gegen Infektionen der Atemwege, starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern, hohen Dosen inhaliertes Steroide (> 1000 mcg Fluticasonpropionat oder Ähnliches), PDE4-Hemmer, Tiotropium, oralen Beta-2-Agonisten (kurz- oder langwirksam), Ipratropium, inhaliertem Natriumcromoglycat oder Nedocromilnatrium, oder Studienmedikation über definierte Zeiträume vor dem Screening • Regelmäßiger Gebrauch von Zerstäubern mit kurzwirksamen Bronchodilatoren • Langzeitsauerstofftherapie \geq 12 Stunden/Tag • Teilnahmen an der aktiven Phase eines Lungenrehabilitationsprogramm • Bekannter früherer Alkohol- oder Drogenkonsum • Zugehörigkeit zum Studienzentrum • Vorherige Verwendung von Umeclidiniumbromid oder Vilanteroltrifenat, als Mono- oder Kombinationstherapie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 153 Zentren in 14 Ländern (Belgien, Dänemark, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Japan, den Niederlanden, Norwegen, den Philippinen, der Slowakei, Schweden, Ukraine und den USA)</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: UMEC/VI 125/25 mcg, einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators</p> <p>Gruppe 2: UMEC 125 mcg, einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators</p> <p>Gruppe 3: VI 25 mcg, einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators</p>

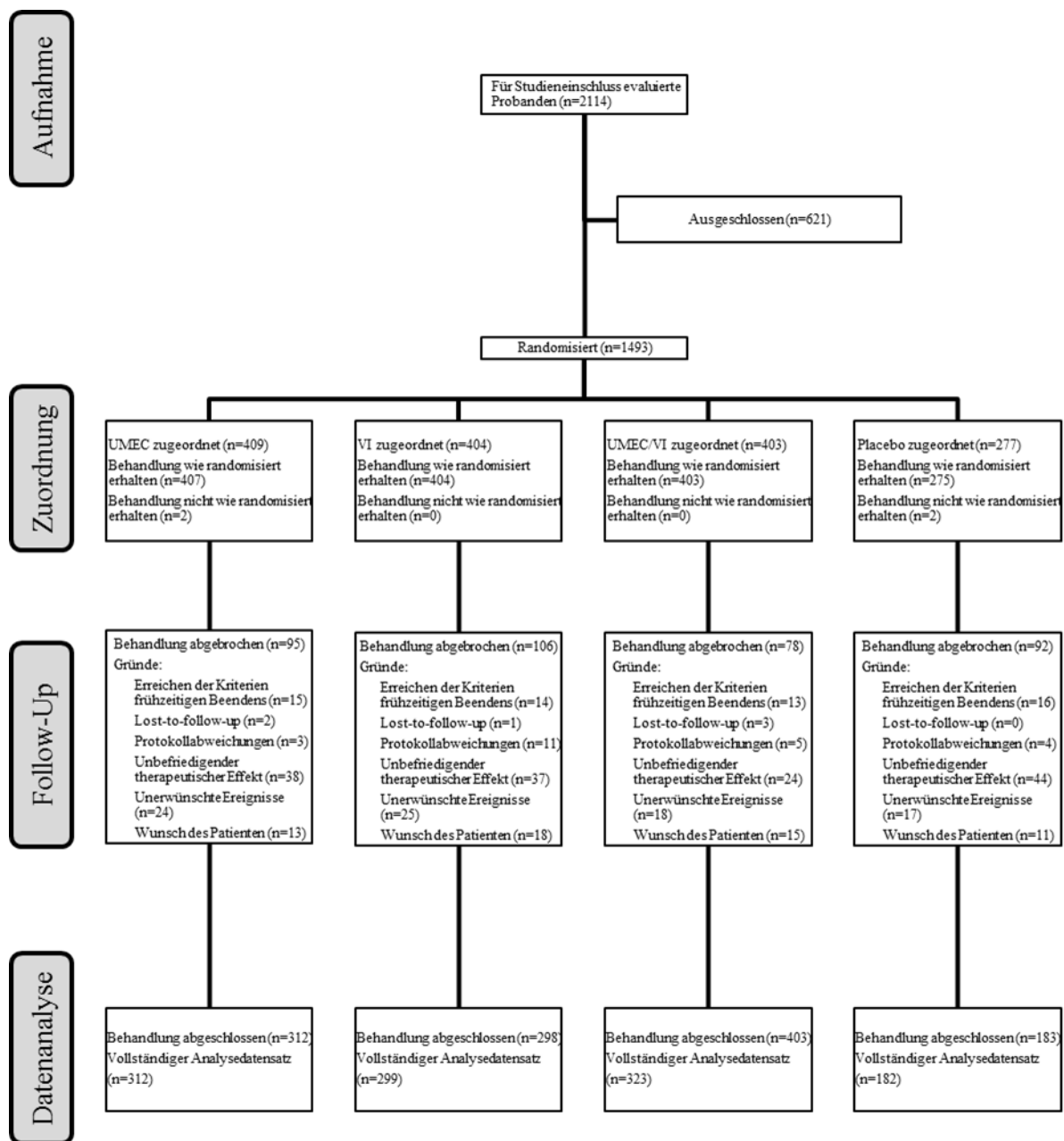
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Celli 2014
		Gruppe 4: Placebo, morgens, einmal täglich, Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) an Tag 169 Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> TDI-Fokal-Score an Tag 168 Veränderung, im Vergleich zur Baseline, des gewichteten mittleren FEV₁ 0 bis 6 Stunden nach der Behandlung an Tag 168 <i>Mean Shortness of Breath With Daily Activities</i> (SOBDA) – Scores im Vergleich zur Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 3,24 Einheiten und eines Signifikanzniveaus von 5 % wurde eine Stichprobengröße von 273 in jedem Behandlungsarme und 182 im Placebo-Arm berechnet, um einen Unterschied im TDI-Fokal-Score zwischen den Behandlungsarmen von einer Einheit mit einer Power von 90 % aufzuzeigen. Diese Stichprobengröße bot > 99 % Power, um einen Unterschied von 100 mL im Talspiegel-FEV ₁ zwischen UMEC/VI und UMEC, bzw. VI, oder von 68 ml zwischen den Behandlungsarmen und Placebo aufzuzeigen. Unter Berücksichtigung einer Drop-Out-Rate von 30 % wurden 399 Patienten pro Behandlungsarm und 266 für den Placebo-Arm randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Celli 2014
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verabreichungen wurden mit dem gleichen Inhalator durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <i>mixed model repeated measures</i> (MMRM) einschließlich der Tage 2, 28, 56, 84, 112, 168 und 169 Kovariaten: Baseline-FEV ₁ , Raucherstatus, Tag, Zentrumsgruppe, Behandlung, Tag / Baseline-Interaktion, Tag / Behandlung-Interaktion (Tag nominal skaliert) Sekundäre Endpunkte: Verwendung derselben Methode wie für die primären Endpunkte Es wurde ein <i>closed-testing</i> Verfahren angewendet, um Multiplizität zu berücksichtigen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Celli 2014
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>UMEC: 409 VI: 404 UMEC/VI: 403 Placebo: 277</p> <p>b) UMEC: 407 VI: 404 UMEC/VI:403 Placebo:275</p> <p>c)</p> <p>UMEC: 312 VI: 299 UMEC/VI: 323 Placebo: 182</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: UMEC Behandlung abgebrochen (n=95) Gründe: Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=15) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=38) Unerwünschte Ereignisse (n=24) Wunsch des Patienten (n=13)</p> <p>Gruppe 2: VI Behandlung abgebrochen (n=106) Gründe: Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=14) Lost-to-follow-up (n=1) Protokollabweichungen (n=11) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=37) Unerwünschte Ereignisse (n=25) Wunsch des Patienten (n=18)</p> <p>Gruppe 3: UMEC/VI Behandlung abgebrochen (n=78) Gründe: Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=13) Lost-to-follow-up (n=3) Protokollabweichungen (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=24) Unerwünschte Ereignisse (n=18)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Celli 2014
		<p>Wunsch des Patienten (n=15)</p> <p>Gruppe 4: Placebo</p> <p>Behandlung abgebrochen (n=92)</p> <p>Gründe:</p> <p>Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=16)</p> <p>Lost-to-follow-up (n=0)</p> <p>Protokollabweichungen (n=4)</p> <p>Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=44)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (n=17)</p> <p>Wunsch des Patienten (n=11)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	März 2011 bis April 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Celli 2014

Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abrahams 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Abrahams 2013
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/ Fragestellung:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit dreier Dosen (50, 100, 200 mcg) BEA2180 täglich mit Placebo sowie mit einer Dosis Tiotropiumbromid (5mcg) über 24 Wochen bei Patienten mit COPD</p> <p>Hypothese:</p> <p>Überlegenheit von BEA2180 gegenüber Tiotropiumbromid</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>24-wöchige, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde Mehrfachdosis-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Fähig, PFTs zu absolvieren • Diagnostizierte COPD • $FEV_1 < 80$ % des Sollwertes • $FEV_1/FVC \leq 70$ % des Sollwertes <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtraucher oder Raucheranamnese ≤ 10 Packungsjahre • Asthma in der Krankengeschichte • Behandlung eines Myokardinfarktes im letzten Jahr • Unregelmäßige und lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen • Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Jahre • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Bedarf der Therapie auch an Testtagen • Thorakotomie mit Lungenresektion und/ oder das Vorliegen einer signifikanten Erkrankung, abgesehen von COPD, die die Teilnahme an der Studie hindern oder die Studienergebnisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Abrahams 2013
		beeinflussen könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 178 Zentren in 10 Ländern Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: BEA2180 q.d. 50mcg, Respimat [®] SMI über einen Zeitraum von 24 Wochen Gruppe 2: BEA2180 q.d. 100mcg, Respimat [®] SMI über einen Zeitraum von 24 Wochen Gruppe 3: BEA2180 q.d. 150mcg, Respimat [®] SMI über einen Zeitraum von 24 Wochen Gruppe 4: Placebo q.d., Respimat [®] SMI über einen Zeitraum von 24 Wochen Gruppe 5: Tiotropiumbromid q.d. 5mcg, Respimat [®] SMI über einen Zeitraum von 24 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) nach 24 Wochen (definiert als der Mittelwert zweier Messungen zum Zeitpunkt -15 min und -40 min am Ende eines 24-Stunden-Intervalls vor der Medikamenteneinnahme) Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁-Response (Trough-FEV₁-Response) nach 1, 2, 4, 8, 12 und 18 Wochen Talspiegel-FVC-Response nach 1, 2, 4, 8, 12, 18 und 24 Wochen FEV₁ nach 0, 4, 12 und 24 Wochen FVC AUC_{0-3h} nach 0, 4, 12 und 24 Wochen Peak-Response nach 0, 4, 12 und 24 Wochen FEV₁ und FVC zu jedem Zeitpunkt Talspiegel-FEV₁-Response an Tag 3 und 5 FEV₁ und FVC 3 und 10 Minuten nach Verabreichung der Studienmedikation Morgendliche/abendliche Peak-Flow-Rate (<i>peak expiratory flow rate</i>, PEFR), wöchentlich Einnahme von Notfallmedikation pro Tag <i>Physician's Global Evaluation</i> (PGE) TDI-Fokal-Score über einen Zeitraum von 24 Wochen SGRQ-Gesamtscore über einen Zeitraum von 24 Wochen SF-36 über einen Zeitraum von 24 Wochen

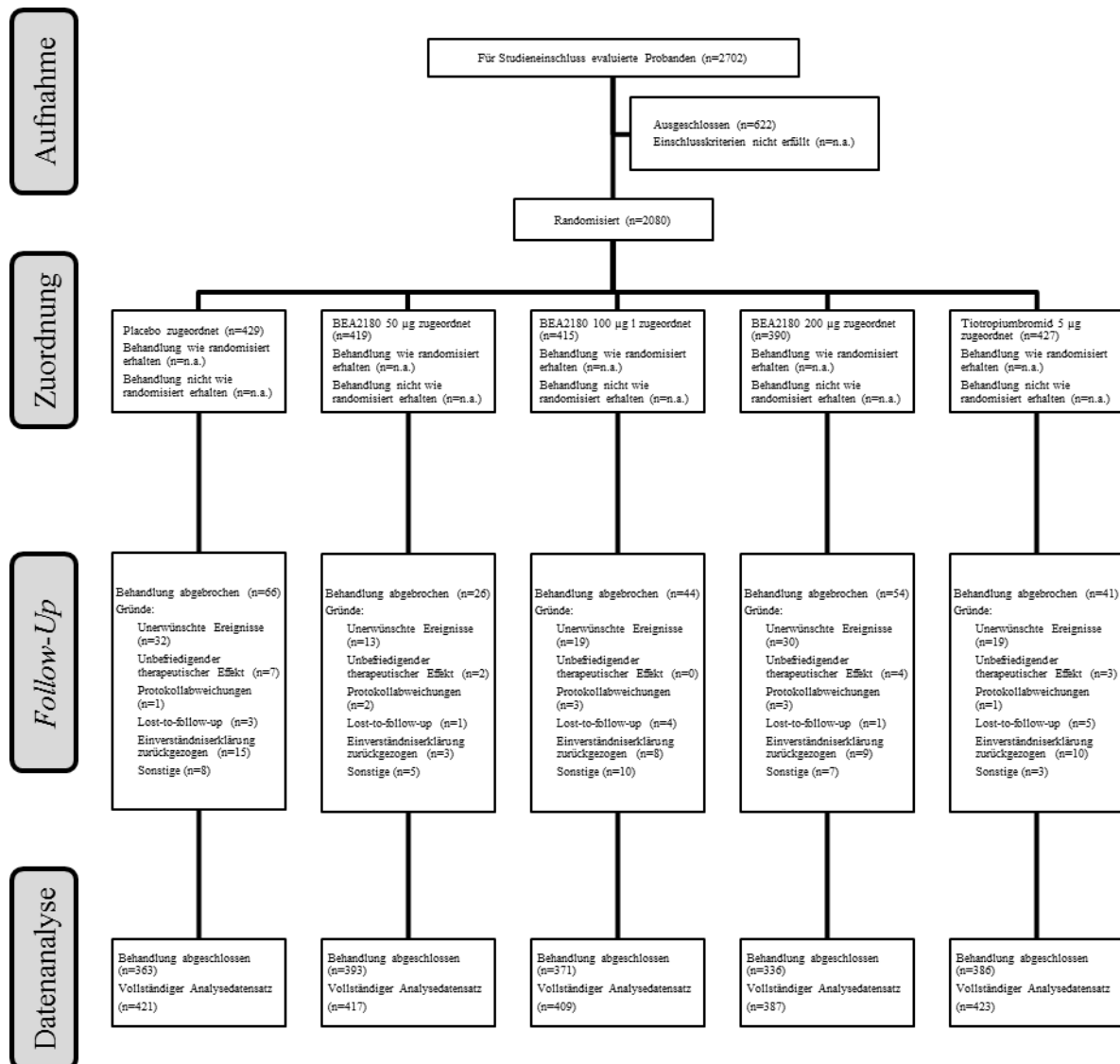
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Abrahams 2013
		<ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrisiko • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • Anzahl von COPD-Exazerbationen über einen Zeitraum von 24 Wochen <p>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsmethoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienvisiten in Woche 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24 Spirometrie, angewendet nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) • Für den Einschluss in die Studie prüfende PFTs zum Screening-Zeitpunkt • PFTs zur Visite 3, 4, 6, 8 nur für Talspiegel-Messung • PFTs zur Visite 2, 5, 7, 9 für Talspiegel-Messung und 15 min, 30 min, 60 min, 2h, 3h nach der Inhalation des Studienmedikaments • Ansprechen auf die Therapie vor und nach dem Einsatz des Bronchodilators wurden vor und 30 min nach der Gabe von Salbutamol (400mcg) aufgezeichnet • Mahler BDI zur Randomisierungsvisite • Mahler TDI zu Behandlungsvisiten, beginnend mit Woche 5 und zusätzlich zu den Visiten 7, 9, 10 • SGRQ in Woche 2,5,7,9,10, zu allen Visiten vor den PFTs und nach den BDI/ TDI Fragebögen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Standardabweichung von FEV ₁ wurde auf 0,215 l geschätzt. Davon ausgehend wurde eine Stichprobengröße von 1950 berechnet, um einen Unterschied von 0,05 l zwischen allen BEA2180-Dosen und Tiotropiumbromid auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 und mit einer Power von 90 % nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Abrahams 2013
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ANCOVA für primäre und sekundäre Zielkriterien. Alle Spirometrie-Endpunkte (Talspiegel, <i>area under the curve</i> von 0 bis 3 Std., Spitzenspiegel, Messungen zu individuellen Zeitpunkten), allgemeine Bewertung des Arztes, Messungen der expiratorische Spitzenflussrate und Gebrauch von Notfallmedikation wurden zusammen mittels ANCOVA analysiert unter Verwendung von Größen für Baseline (Talspiegel, AUC_{0-3Std} , Spitzenspiegel), Zentrum und Therapie. Eine weitere ANCOVA wurde für jeden Zeitpunkt (Testtag, Woche der Tagebuchdaten, Zeitpunkt innerhalb der Testtage) durchgeführt. Kaplan-Meier-Schätzer wurde für Exazerbationen pro Behandlungsarm berechnet. SGRQ und TDI wurden mittels ANCOVA analysiert. Sicherheitsdaten wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Abrahams 2013
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>Placebo: 429 BEA2180 50mcg: 419 BEA2180 100mcg: 415 BEA2180 200mcg: 390 Tiotropiumbromid 5mcg: 427</p> <p>b)</p> <p>Placebo: 429 BEA2180 50mcg: 419 BEA2180 100mcg: 415 BEA2180 200mcg: 390 Tiotropiumbromid 5mcg: 427</p> <p>c)</p> <p>Placebo: 421 BEA2180 50mcg: 417 BEA2180 100mcg: 409 BEA2180 200mcg: 387 Tiotropiumbromid 5mcg: 423</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: BEA2180 50mcg Behandlung abgebrochen (n=26) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=13) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Protokollabweichungen (n=2) Lost-to-follow-up (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=3) Sonstige (n=5)</p> <p>Gruppe 2: BEA2180 100mcg Behandlung abgebrochen (n=44) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=19) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=0) Protokollabweichungen (n=3) Lost-to-follow-up (n=4) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=8) Sonstige (n=10)</p> <p>Gruppe 3: BEA2180 200mcg Behandlung abgebrochen (n=54) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=30)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Abrahams 2013
		<p>Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=4) Protokollabweichungen (n=3) Lost-to-follow-up (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9) Sonstige (n=7)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=66) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=32) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=7) Protokollabweichungen (n=1) Lost-to-follow-up (n=3) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=15) Sonstige (n=8)</p> <p>Gruppe 5: Tiotropiumbromid 5mcg Behandlung abgebrochen (n=41) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=19) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Protokollabweichungen (n=1) Lost-to-follow-up (n=5) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=10) Sonstige (n=3)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2007 – Mai 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Abrahams 2013

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Decramer 2013 INVIGORATE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Decramer 2013 INVIGORATE
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel: Vergleich der Wirkung von Indacaterol 150 µg und Tiotropiumbromid 18 µg auf die Lungenfunktion, Exazerbationen und verwandte Endpunkte bei COPD-Patienten.</p> <p>Hypothese: Nicht-Unterlegenheit von Indacaterol</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 52-wöchige, internationale, multizentrische, randomisierte, verblindete, Phase 3- Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Beauftragung eines unabhängigen, maskierten Ausschlusses zur Feststellung von Sterbefällen. • Hinzufügen von Einzelheiten zur Handhabung von Patienten mit Problemen mit der Medikamentenversorgung.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • Postbronchodilatatorisches FEV₁ zwischen 30 % und weniger als 50 % des Sollwertes • Postbronchodilatatorisches FEV₁ / FVC Verhältnis von weniger als 0,7 • Mindestens 1 dokumentierte mittel-schwere oder schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI < 15 kg/m² oder > 40 kg/m². • Atemwegsobstruktionen oder COPD-Exazerbationen 6 Wochen nach dem Screening (Visite 2) • Asthma in der Krankengeschichte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 408 Zentren in 41 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Kolumbien, Costa Rica, Tschechien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Decramer 2013 INVIGORATE
		<p>Ungarn, Island, Indien, Israel, Italien, Lettland, Litauen, Mexiko, die Niederlande, Neuseeland, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Türkei, Venezuela, Vereinigtes Königreich)</p> <p>Studiensponsor: Novartis Pharma AG</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: Indacaterolmaleat (150 µg) einmal täglich, Inhalation mithilfe des Breezhaler® (Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz)</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid (18 µg) einmal täglich, Inhalation mithilfe des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Deutschland)</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel FEV₁ in Woche 12. • Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen, wenn das einseitige 97,5% Konfidenzintervall für den Vergleich von Indacaterol minus Tiotropiumbromid größer als -0,055 L war <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrate in Woche 52 • SGRQ-Gesamtscore (Veränderung zur Baseline in Woche 12, 26, 38, 52) • SGRQ-Gesamtscore in Woche 12, 26, 38, 52 • SGRQ-Responder (Anteil Patienten Veränderung von ≥ 4 Einheiten in Woche 12, 26, 38, 52) • TDI-Fokal-Score (Veränderung zur Baseline zu Woche 12, 26, 38, 52) • TDI-Fokal-Score in Woche 12, 26, 38, 52 • TDI-Responder (Anteil Patienten mit Veränderung von ≥ 1 Einheiten in Woche 12, 26, 38, 52) • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation, die die Einnahme systemischer Kortikosteroide und/oder Antibiotika oder einer stationäre Aufnahme erforderte • Anzahl der Tage mit COPD-Exazerbationen • FVC in Woche 12, 26, 52 • Veränderung des Gebrauchs der Notfallmedikation gegenüber der Baseline • Rate der Veränderung des FEV₁ • Nicht-Unterlegenheit von Indacaterol gegenüber Tiotropiumbromid wurde gezeigt, falls die obere 97,5% Konfidenzintervallgrenze kleiner als 1,12 (die obere Grenze

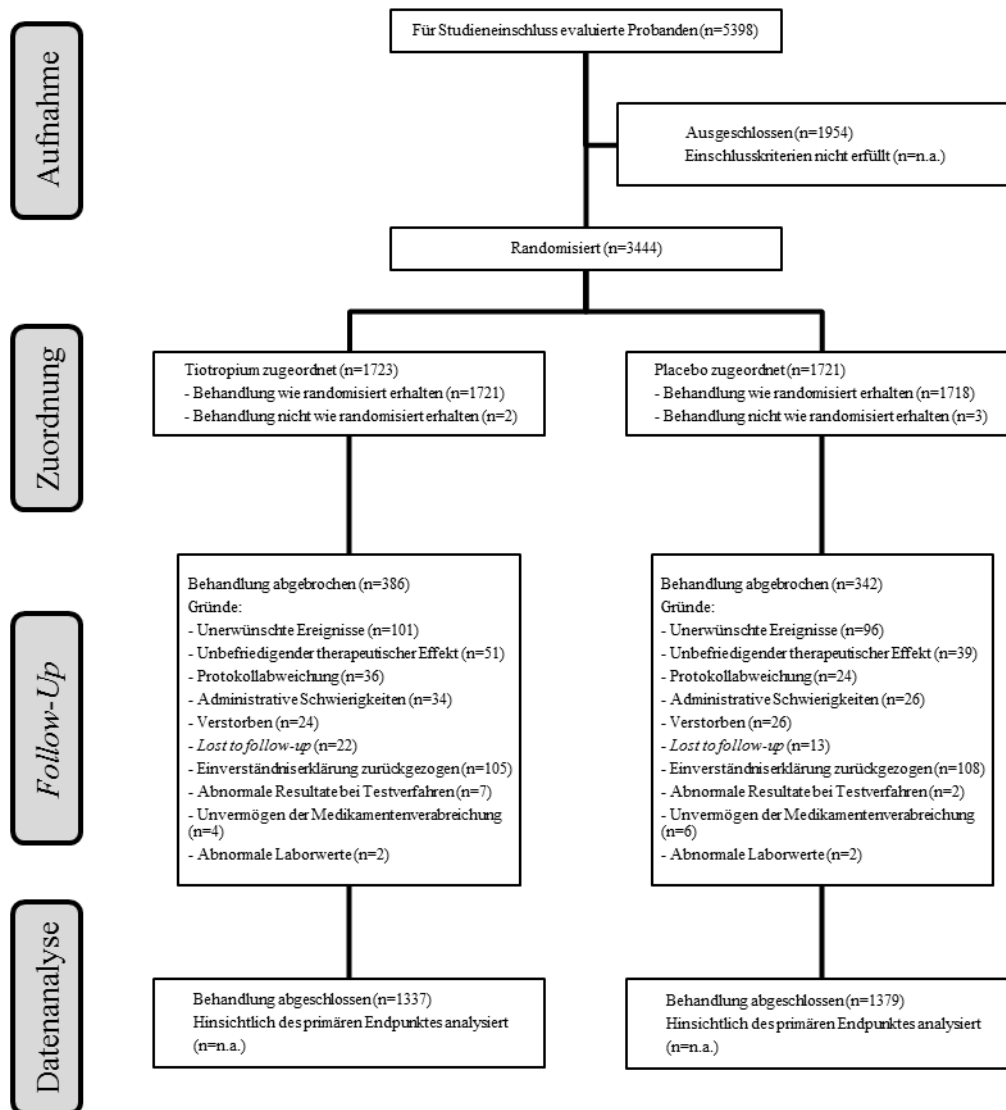
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Decramer 2013 INVIGORATE
		weniger als 12% Zunahme der Exazerbationsrate im Vergleich zu Tiotropiumbromid angezeigt) war.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Wechsel von Überlegenheits- auf Nicht-Unterlegenheitsanalyse des primären Endpunktes
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde an dem sekundären Endpunkt orientiert, Nicht-Unterlegenheit von Indacaterol gegenüber Tiotropiumbromid bezüglich der COPD-Exazerbationen nach 52 Wochen zu zeigen. Dabei wurde von einer Exazerbationsrate von 1,1 pro Jahr in beiden Gruppen ausgegangen. Der Faktor für Überdispersion wurde auf 1,6 geschätzt. Die Nicht-Unterlegenheitsschwelle wurde bei 12 % Unterschied in Exazerbationsraten gewählt, was der Hälfte der Verringerung von Exazerbationen (20-25 %) entspricht, die in Studien von wirksamen Vergleichsprodukten und Placebo bisher beobachtet wurde. Unter diesen Annahmen wurde eine Stichprobengröße von 1750 pro Gruppe mit einer Power von 80 %, unter Berücksichtigung von Studienabbrüchen, berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt durch ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS; Oracle America Inc, Redwood City, CA, USA) erzeugt, und von einem Mitglied der Novartis Biostatistik-Qualitätssicherungsgruppe überprüft.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Gebrauch von inhaliertem Kortikosteroiden, wobei die gleichmäßige Verteilung der Therapien auf Länderebene beibehalten wurde. Dies wurde durch die Verwendung von zufällig permutierten Randomisierungsblöcken gewährleistet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Medikamente wurden durch Dritte, die keine weiteren Tätigkeiten innerhalb der Studie übernahmen, ausgegeben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Decramer 2013 INVIGORATE
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	Studienteilnehmer, Prüffärzte und diejenigen, die die Endpunkte gemessen haben, wurden gegenüber der Intervention maskiert. Es wurde ein Doppel-Dummy-Design gewählt, da die Verabreichung der Studienmedikamente aufgrund der unterschiedlichen Inhalatoren nicht verdeckt werden konnte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt wurde mittels eines gemischten Modells auf Basis des Per-Protokoll-Datensatzes analysiert. Baseline-FEV ₁ , Grad der Reversibilität der FEV ₁ mit Salbutamol und Ipratropium, Gebrauch von inhalierten Kortikosteroiden, bisheriger Zigarettenkonsum und Erhebungsland wurden als <i>fixed effects</i> verwendet. Lage des Studienzentrum im Studienland wurde als <i>random effect</i> verwendet. Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen, wenn das einseitige 97,5 %-ige Konfidenzintervall für den Vergleich von Indacaterol minus Tiotropiumbromid größer als -0,055 l war. Der sekundäre Endpunkt wurde mittels eines negativen Binomialmodells auf Basis des Per-Protokoll-Datensatzes analysiert, wobei die Dauer der Patienten in der Studie als Off-set-Variable verwendet wurde. Das Modell der primären Analyse enthielt, bis auf Studienzentrum, dieselben Variablen. Zusätzlich wurden dem Modell die Anzahl der COPD-Exazerbationen im vergangenen Jahr und die Anzahl der Tage unter schlechter Kontrolle zur Baseline (definiert als mindestens 1 Tag im Tagebuch der Patienten, an dem mindestens 2 von 5 moderaten bis schweren Symptomen angegeben wurden) hinzugefügt. Nicht-Unterlegenheit von Indacaterol gegenüber Tiotropiumbromid wurde gezeigt, falls die obere 97,5 %-ige Konfidenzintervallgrenze kleiner als 1,12 (die obere Grenze weniger als 12% Steigerung der Exazerbationsrate im Vergleich zu Tiotropiumbromid) war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Ein hierarchisches Testverfahren wurde im Studienprotokoll festgelegt, um die Typ-1-Fehlerrate für die primären und sekundären Endpunkte zu kontrollieren.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Decramer 2013 INVIGORATE
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Indacaterolmaleat (150 µg), Breezhaler [®] : 1723 Tiotropiumbromid (18 µg), HandiHaler [®] : 1721 b) Indacaterol maleate (150 µg), Breezhaler [®] : 1721 Tiotropiumbromid (18 µg), HandiHaler [®] : 1718 c) Indacaterolmaleat (150 µg), Breezhaler [®] : 1450 Tiotropiumbromid (18 µg), HandiHaler [®] : 1467
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Differenz zwischen Anzahl randomisierter Patienten und Patienten, die 52 Wochen Studienmedikation bekommen haben: Gruppe 1: Indacaterolmaleat (150 µg), Breezhaler [®] : Behandlung abgebrochen (n=386) Unerwünschte Ereignisse (n=101) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=51) Protokollabweichung (n=36) Administrative Schwierigkeiten (n=34) Verstorben (n=24) Lost-to-follow-up (n=22) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=105) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=7) Unvermögen der Medikamentenverabreichung (n=4) Anormale Laborwerte (n=2) Gruppe 2: Tiotropiumbromid (18 µg), HandiHaler [®] : Behandlung abgebrochen (n=342) Unerwünschte Ereignisse (n=96) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=39) Protokollabweichung (n=24) Administrative Schwierigkeiten (n=26) Verstorben (n=26) Lost-to-follow-up (n=13) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=108) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=2) Unvermögen der Medikamentenverabreichung (n=6) Anormale Laborwerte (n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Keine Angaben

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Decramer 2013 INVIGORATE
	der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Decramer 2013 INVIGORATE

Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dransfield 2013 (Study 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/ Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von täglich 25 µg Vilanterol mit 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg, 100 µg oder 200 µg Fluticasonfuroat.</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Vilanterol in Kombination mit Fluticasonfuroat gegenüber Vilanterol-Monotherapie</p>
6Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambulant behandelte Patienten • Alter ≥ 40 Jahren (Unterzeichnung einer Einverständniserklärung) • Frauen im gebärfähigen Alter, die geeignete Verhütungsmittel einnehmen • Klinische diagnostizierte COPD gemäß den Kriterien der <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society Journal</i> • Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren • $FEV_1/FVC \leq 70\%$ • COPD-Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Visite <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere, stillende oder Frauen, die eine Schwangerschaft für die Studienzeit planen • Bestehende Diagnose von Asthma (Patienten mit einer früheren Diagnose von Asthma wurden zugelassen, falls sie eine bestehende Diagnose von COPD hatten). • COPD-Erkrankungen die einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel als zugrunde liegenden Faktor haben • Aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenerkrankung oder andere aktive Lungenerkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
		<ul style="list-style-type: none"> • Lungenresektion 12 Monate vor dem Screening • Thorax-Röntgen-Untersuchung (posteroanterior und laterale), die auf eine Lungenentzündung oder eine klinisch signifikante Anomalie hindeutet, die nicht durch COPD oder eine andere Erkrankung verursacht wurde, und die den Nachweis einer Infiltration durch die Thorax-Röntgen-Untersuchung verhindern würde • Risikofaktoren für Lungenentzündung: Immunsuppression (HIV, Lupus, etc.) oder andere Risikofaktoren für Lungenentzündung (z.B. neurologische Störungen, die die Kontrolle der oberen Atemwege beeinflusst, wie Parkinson oder Myasthenia gravis usw.) • Moderate und/oder schwere COPD-Exazerbation, die mindestens 14 Tage vor Visite 1 und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis oraler Kortikosteroide (gegebenenfalls) nicht beendet war • Lungenentzündung während der ersten Visite • Anomalie in der Krankengeschichte oder aktuell, wie z.B. signifikante unkontrollierbare Herz-Kreislauf-, neurologische, psychiatrische, hepatische, immunologische, endokrine (einschließlich nicht eingestellter Diabetes oder Schilddrüsenerkrankung) oder hämatologische Anomalien. „Signifikant“ wurde definiert als eine Erkrankung, die im Auge des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für den Patienten bedeutete, oder die Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen im Falle einer COPD-Exazerbation während der Studie beeinflussen konnte. • Klinisch signifikante nicht-eingestellte Ulkuserkrankung. • Klinisch signifikanter nicht-eingestellter Bluthochdruck • Karzinome, die weniger als 5 Jahre in Remission waren • Gebärmutterhalskarzinome in situ, Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut wurden nicht ausgeschlossen, falls der Patient innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose geheilt war. • Überempfindlichkeit gegenüber einer Studienmedikation (z.B. Beta-2-Sympathomimetika, Kortikosteroide) oder Komponenten der Inhalationspulvers (z.B. Laktose, Magnesiumstearat) in der Krankengeschichte. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, deren Milchproteinallergie, laut Prüfarzt, eine Teilnahme an der Studie nicht zuließ. • Bekannter oder vermuteter früherer Alkohol- oder Drogenmissbrauch, innerhalb der letzten zwei Jahre • Patienten, die nicht in der Lage waren, 4 Stunden vor der Spirometrie auf ihr Studienmedikament zu verzichten • Gebrauch nicht zugelassener Medikamente, in den dafür vorgesehenen Zeiträumen. • Langzeitsauerstofftherapie ≥ 12 Stunden/Tag • Klinisch signifikantes Schlafapnoea-Syndrom, das eines kontinuierlich positivem Atemwegsdruckgeräts oder einer nicht-invasiven Beatmung mit positivem Druck bedurfte. • Teilnahme an pulmonalen Rehabilitationsprogrammen (akute Phase), innerhalb 4 Wochen vor dem Screening oder während der Studie. Patienten in der Erhaltungsphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogrammes wurden nicht ausgeschlossen. • Risiko einer Protokollabweichung der Patienten, und Behinderungen oder geographische Lagen die das Risiko für Protokollabweichungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
		<p>erhöhen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragwürdige Validität der Einverständniserklärung: Patienten mit früheren psychiatrischen Erkrankungen, intellektuellen Einschränkungen, geringer Motivation oder anderen Zuständen, die die Validität, der Einverständniserklärung an der Studien teilzunehmen, in Frage stellen. • Früherer Gebrauch der Studienmedikationen • Zugehörigkeit zur Studieneinrichtung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 167 Zentren in 15 Ländern</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: 25 µg Vilanterol, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK).</p> <p>Gruppe 2: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK).</p> <p>Gruppe 3: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK)</p> <p>Gruppe 4: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate moderater und schwerer COPD-Exazerbationen <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation. • COPD-Exazerbationsrate pro Jahr, die die Einnahme systemischer Kortikosteroide erforderte • Veränderung des Talspiegel-FEV₁ (Trough- FEV₁) im Vergleich zur Baseline bis zur Woche 52. • Zeit bis zum Auftreten multipler leichter, moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen • Veränderung des Talspiegel-FEV₁ (Trough- FEV₁), gemessen vor der Behandlung, zum Zeitpunkt der Randomisierung, und zu den Visiten 3-10. • Anzahl des nächtlichen Erwachens aufgrund von COPD-Symptomen, angegeben als Durchschnitt der 4-wöchigen Behandlungszeiträume über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Anzahl des Salbutamol-Gebrauchs als Notfallmedikation, angegeben als Durchschnitt der 4-wöchigen Behandlungszeiträume über den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
		<p>Gesamtzeitraum von 52 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der 24-Stunden Perioden ohne Einsatz von Notfallmedikation, innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Mittlerer Dyspnoe-Durchschnittsscore innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Prozentsatz der 24 Stunden-Perioden mit erhöhter Sputum-Produktion, innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Prozentsatz der 24Stunden-Perioden mit erhöhtem Vorkommen gelber/ grüner Sputum-Farbe, innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. <p>Erhebungszeitpunkte: Patienten wurden in den Wochen 2, 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 und 52 nach der Randomisierung zur Erhebung der Wirkung und Sicherheit untersucht.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Auf Grundlage einer angenommenen jährlichen Exazerbationsrate unter Vilanterol von 1,4 und einem Dispersionsparameter von 0,7 wurden 390 Patienten pro Behandlungsgruppe berechnet, um einen Unterschied von 25 % der Reduktion von Exazerbationen zwischen Vilanterol in Kombination mit Fluticasonfuroat und Vilanterol allein, mit einer Power von 90 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %, aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales Randomisierungsmuster wurde durch ein validiertes Computersystem (RandAll; GlaxoSmithKline, London, UK) erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Rauchstatus (z.B. Raucher/Ex-Raucher) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Das <i>Registration and Medication Ordering System</i> (RAMOS; GlaxoSmithKline, London, UK) wurde verwendet, um sowohl Patienten den Gruppen als die Behandlungen den Patienten zuzuteilen.

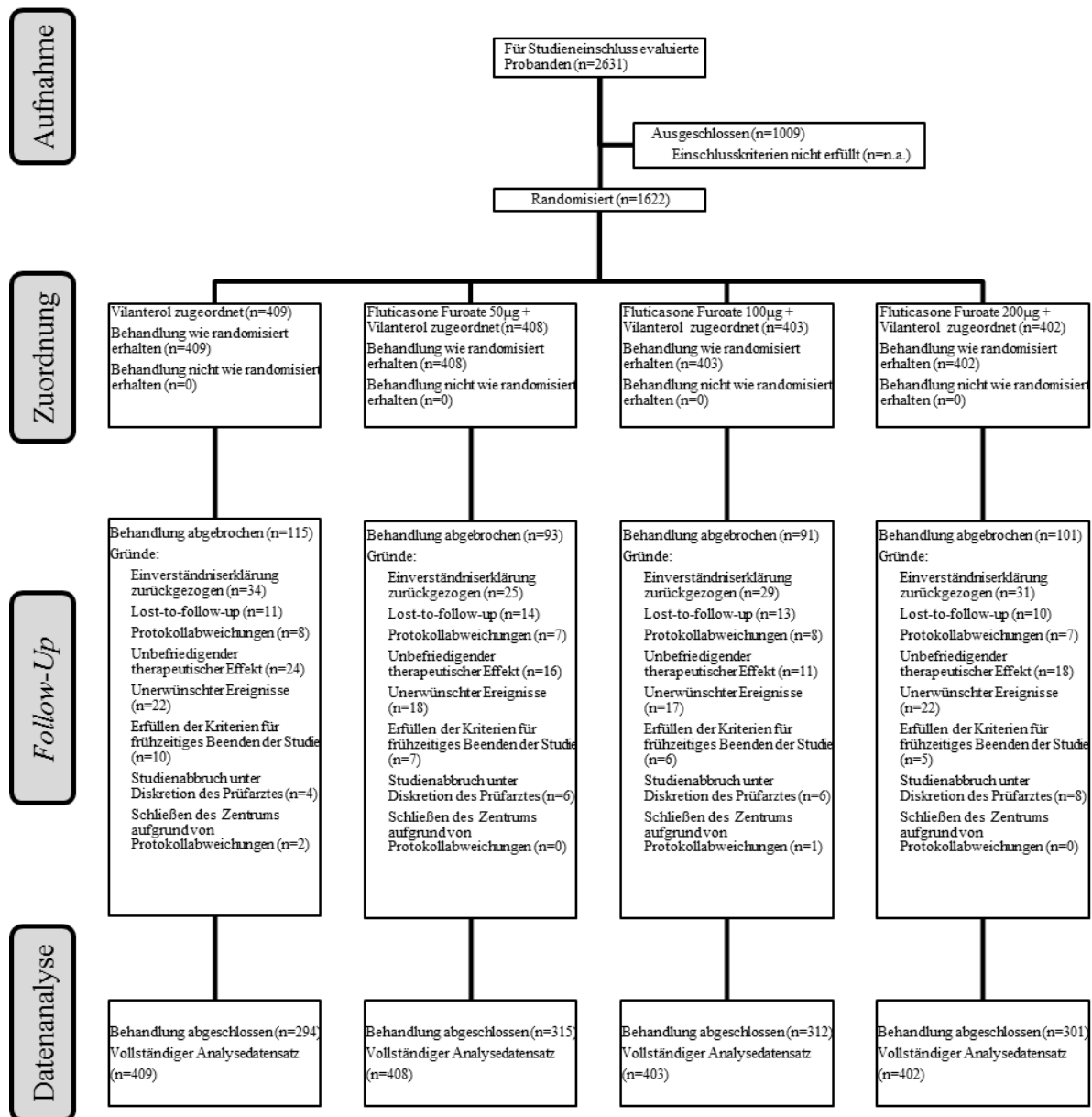
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: Ein Statistiker hat die Parameter zur Erzeugung der Randomisierungssequenz eingetragen, wurde jedoch gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet und hatte bis zur Entblindung der Studie, welches nach der Beendigung des finalen Analysedatensatzes passierte, keinen Zugriff auf das <i>master randomisation schedule</i> .
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten und Prüferärzte wurden gegenüber der Zuteilung verblindet. Die Ellipta [®] (GlaxoSmithKline, UK) Trockenpulver-Inhalatoren sahen identisch aus. Es wurde versucht, die an der Auswertung beteiligten Personen von GlaxoSmithKline bis zur Beendigung des finalen Analysedatensatzes, verblindet zu halten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Ellipta [®] Trockenpulverinhalatoren sahen identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Für die Intention-To-Treat-Analysen jeder Studie, und für die gepoolten Daten, wurden generalisierte lineare Modelle verwendet, welche alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung bekommen hatten, enthielten. Das Modell hat eine negative Binomialverteilung angenommen und war nach Rauchstatus zum Zeitpunkt des Screenings, geographische Lage und prozentualer Anteil des FEV₁-Sollwertes zum Zeitpunkt der Randomisierung, adjustiert. Der Log, der Zeit unter Behandlung, wurde als Offset-Variable verwendet. In die gepoolten Analysen wurde auch die Studie (1 oder 2, falls angemessen) als Kovariate mit eingeschlossen.</p> <p>Studienheterogenität für den primären Endpunkt wurde mittels eines zusätzlichen Modells ermittelt, welches einen nicht-signifikanten (p=0,077) Interaktionsterm von Studie und Behandlung beinhaltetete.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
		<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Zeit bis zum Auftreten von Exazerbationen wurden mit einem <i>Cox's proportional hazards model</i> analysiert, welches die gleichen Kovariaten, wie die in den primären Analysen, enthielten.</p> <p>Das Talspiegel-FEV₁ in Woche 52, wurde anhand eines <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> (MMRM) analysiert und wurde nach Behandlungsgruppe, Rauchstatus zum Zeitpunkt des Screenings, geographischer Lage, Visitennummer, und FEV₁ zum Zeitpunkt der Randomisierung, adjustiert.</p> <p>Ein hierarchisches Testverfahren wurde in allen Analysen, bis auf die der gepoolten Daten, angewendet, um die Typ-1-Fehlerrate zu kontrollieren.</p> <p>Gepoolte Analysen wurden durchgeführt, um größere Präzision der Effekte zu erzielen und um vordefinierte Subgruppenanalysen zu ermöglichen, einschließlich der Effekte für Patienten mit einer Vorgeschichte häufiger Exazerbationen, in denen klare Effekte erwartet wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>25 µg Vilanterol: 409</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: 408</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat: 403</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat: 402</p> <p>b)</p> <p>25 µg Vilanterol: 409</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: 408</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat: 403</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat: 402</p> <p>c)</p> <p>25 µg Vilanterol: 409</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: 408</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat: 403</p> <p>25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat: 402</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: 25 µg Vilanterol Behandlung abgebrochen (n=115) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=34) Unerwünschter Ereignisse (n=22) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=24) Lost-to-follow-up (n=11) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=10) Protokollabweichungen (n=8) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=4) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=2)</p> <p>Gruppe 2: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat Behandlung abgebrochen (n=93) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=25) Unerwünschter Ereignisse (n=18) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=16) Lost-to-follow-up (n=14) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=7) Protokollabweichungen (n=7) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=6) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=0)</p> <p>Gruppe 3: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat Behandlung abgebrochen (n=91) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=29) Unerwünschter Ereignisse (n=17) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=11) Lost-to-follow-up (n=13) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=6) Protokollabweichungen (n=8) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=6) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=1)</p> <p>Gruppe 4: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat Behandlung abgebrochen (n=101) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=31) Unerwünschte Ereignisse (n=22) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=18) Lost-to-follow-up (n=10) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=5) Protokollabweichungen (n=7) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=8)</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 1)
		Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	25. September 2009 – 31. Oktober 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Dransfield 2013 (Study 1)

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dransfield 2013 (Study 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/ Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von täglich 25 µg Vilanterol mit 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg, 100 µg oder 200 µg Fluticasonfuroat.</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Vilanterol in Kombination mit Fluticasonfuroat gegenüber Vilanterol-Monotherapie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambulant behandelte Patienten • Alter ≥ 40 Jahren (Unterzeichnung einer Einverständniserklärung) • Frauen im gebärfähigen Alter, die geeignete Verhütungsmittel einnehmen • Klinische diagnostizierte COPD gemäß den Kriterien der <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society Journal</i> • Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren • FEV₁/FVC ≤ 70% • COPD-Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Visite <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere, stillende oder Frauen, die eine Schwangerschaft für die Studienzeit planen • Bestehende Diagnose von Asthma (Patienten mit einer früheren Diagnose von Asthma wurden zugelassen, falls sie eine bestehende Diagnose von COPD hatten). • COPD-Erkrankungen die einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel als zugrunde liegenden Faktor haben • Aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasen, Sarkoidose, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenerkrankung oder andere aktive Lungenerkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
		<ul style="list-style-type: none"> • Lungenresektion 12 Monate vor dem Screening • Thorax-Röntgen-Untersuchung (posteroanterior und laterale), die auf eine Lungenentzündung oder eine klinisch signifikante Anomalie hindeutet, die nicht durch COPD oder eine andere Erkrankung verursacht wurde, und die den Nachweis einer Infiltration durch die Thorax-Röntgen-Untersuchung verhindern würde • Risikofaktoren für Lungenentzündung: Immunsuppression (HIV, Lupus, etc.) oder andere Risikofaktoren für Lungenentzündung (z.B. neurologische Störungen, die die Kontrolle der oberen Atemwege beeinflusst, wie Parkinson oder Myasthenia gravis usw.) • Moderate und/oder schwere COPD-Exazerbation, die mindestens 14 Tage vor Visite 1 und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis oraler Kortikosteroide (gegebenenfalls) nicht beendet war • Lungenentzündung während der ersten Visite • Anomalie in der Krankengeschichte oder aktuell, wie z.B. signifikante unkontrollierbare Herz-Kreislauf-, neurologische, psychiatrische, hepatische, immunologische, endokrine (einschließlich nicht eingestellter Diabetes oder Schilddrüsenerkrankung) oder hämatologische Anomalien. „Signifikant“ wurde definiert als eine Erkrankung, die im Auge des Prüfarztes ein Sicherheitsrisiko für den Patienten bedeutete, oder die Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen im Falle einer COPD-Exazerbation während der Studie beeinflussen konnte. • Klinisch signifikante nicht-eingestellte Ulkuskrankheit. • Klinisch signifikanter nicht-eingestellter Bluthochdruck • Karzinome, die weniger als 5 Jahre in Remission waren • Gebärmutterhalskarzinome in situ, Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut wurden nicht ausgeschlossen, falls der Patient innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose geheilt war. • Überempfindlichkeit gegenüber einer Studienmedikation (z.B. Beta-2-Sympathomimetika, Kortikosteroide) oder Komponenten der Inhalationspulvers (z.B. Laktose, Magnesiumstearat) in der Krankengeschichte. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, deren Milchproteinallergie, laut Prüfarzt, eine Teilnahme an der Studie nicht zuließ. • Bekannter oder vermuteter früherer Alkohol- oder Drogenmissbrauch, innerhalb der letzten zwei Jahre • Patienten, die nicht in der Lage waren, 4 Stunden vor der Spirometrie auf ihr Studienmedikament zu verzichten • Gebrauch nicht zugelassener Medikamente, in den dafür vorgesehenen Zeiträumen. • Langzeitsauerstofftherapie ≥ 12 Stunden/Tag • Klinisch signifikantes Schlafapnoea-Syndrom, das eines kontinuierlich positivem Atemwegsdruckgeräts oder einer nicht-invasiven Beatmung mit positivem Druck bedurfte. • Teilnahme an pulmonalen Rehabilitationsprogrammen (akute Phase), innerhalb 4 Wochen vor dem Screening oder während der Studie. Patienten in der Erhaltungsphase eines pulmonalen Rehabilitationsprogrammes wurden nicht ausgeschlossen. • Risiko einer Protokollabweichung der Patienten, und Behinderungen oder geographische Lagen die das Risiko für Protokollabweichungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
		<p>erhöhen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragwürdige Validität der Einverständniserklärung: Patienten mit früheren psychiatrischen Erkrankungen, intellektuellen Einschränkungen, geringer Motivation oder anderen Zuständen, die die Validität, der Einverständniserklärung an der Studien teilzunehmen, in Frage stellen. • Früherer Gebrauch der Studienmedikationen • Zugehörigkeit zur Studieneinrichtung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 183 Zentren in 15 Ländern, keine weiteren Angaben</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: 25 µg Vilanterol, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK)</p> <p>Gruppe 2: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK)</p> <p>Gruppe 3: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK)</p> <p>Gruppe 4: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat, q.d., morgens, per Ellipta[®] Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, UK)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate moderater und schwerer COPD-Exazerbationen <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation. • COPD-Exazerbationsrate pro Jahr, die die Einnahme systemischer Kortikosteroide erforderte • Veränderung des Talspiegel-FEV₁ (Trough- FEV₁) von der Baseline bis zur Woche 52. • Zeit bis zum Auftreten multipler leichter, moderater oder schwerer Exazerbationen • Veränderung des Talspiegel-FEV₁, gemessen vor der Behandlung, zum Zeitpunkt der Randomisierung, und zu den Visiten 3-10. • Anzahl des nächtlichen Erwachens aufgrund von COPD-Symptomen, angegeben als Durchschnitt der 4-wöchigen Behandlungszeiträume über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Anzahl des Salbutamol-Gebrauchs als Notfallmedikation, angegeben als Durchschnitt der 4-wöchigen Behandlungszeiträume über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der 24Std.-Perioden ohne Einsatz von Notfallmedikation, innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Mittlerer Dyspnoe-Durchschnittsscore innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Prozentsatz der 24Std.-Perioden mit erhöhter Sputum-Produktion, innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen. • Prozentsatz der 24Std.-Perioden mit erhöhtem Vorkommen gelber/grüner Sputum-Farbe, innerhalb der 4-wöchigen Behandlungszeiträume und über den Gesamtzeitraum von 52 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Auf Grundlage einer angenommenen jährlichen Exazerbationsrate unter Vilanterol von 1,4 und einem Dispersionsparameter von 0,7 wurden 390 Patienten pro Behandlungsgruppe berechnet, um einen Unterschied von 25 % der Reduktion von Exazerbationen zwischen Vilanterol in Kombination mit Fluticasonfuroat und Vilanterol allein mit einer Power von 90 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein zentrales Randomisierungsmuster wurde durch ein validiertes Computersystem (RandAll; GlaxoSmithKline, London, UK) erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Raucherstatus (z.B. Raucher/Ex-Raucher) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Das <i>Registration and Medication Ordering System</i> (RAMOS; GlaxoSmithKline, London, UK) wurde verwendet, um sowohl Patienten den Gruppen als die Behandlungen den Patienten zuzuteilen.

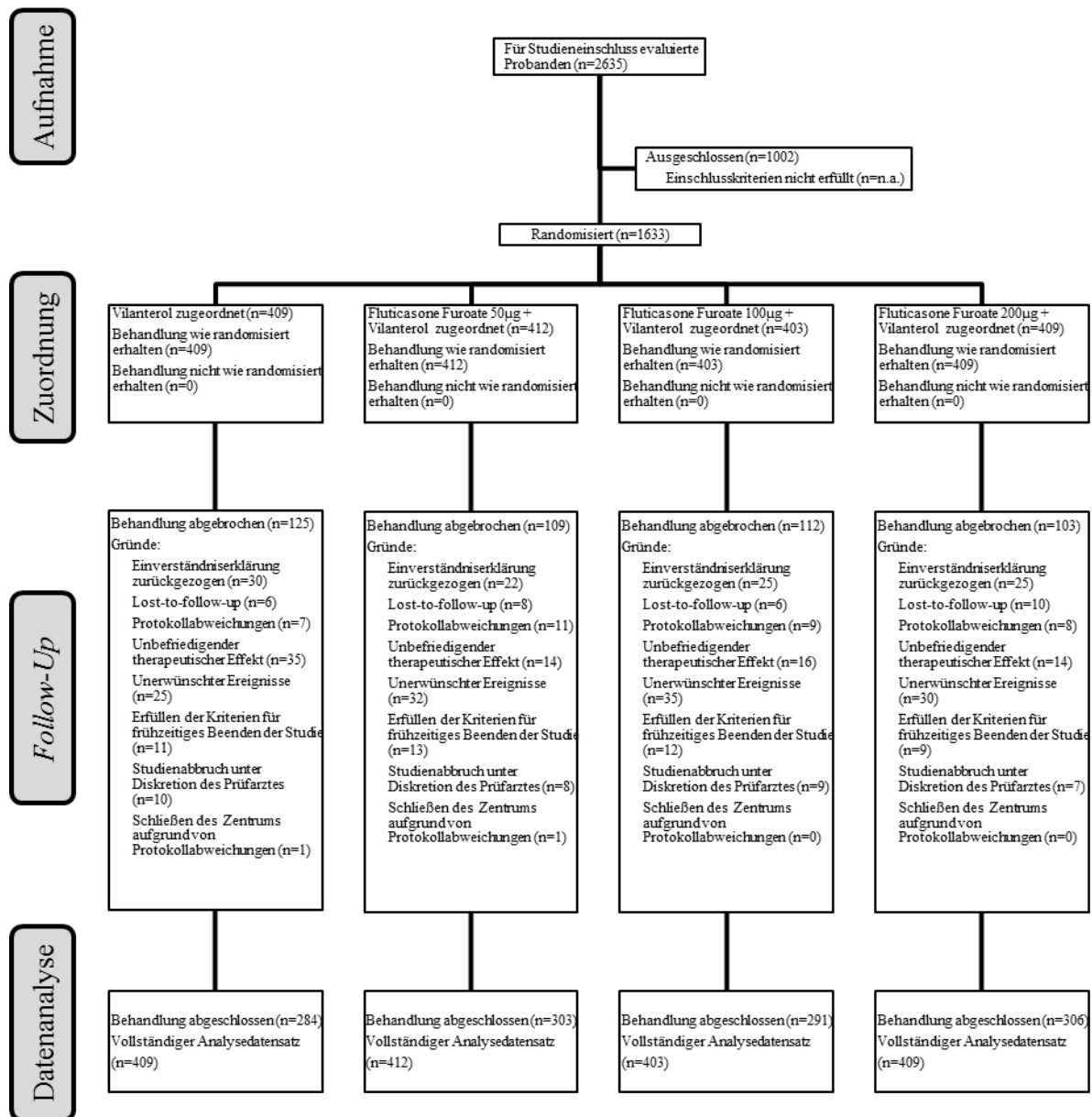
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste: Ein Statistiker hat die Parameter zur Erzeugung der Randomisierungssequenz eingetragen, wurde jedoch gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet und hatte bis zur Entblindung der Studie, welches nach der Beendigung des finalen Analysedatensatzes passierte, keinen Zugriff auf das <i>master randomisation schedule</i> .
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten und Prüfarzte wurden gegenüber der Zuteilung verblindet. Die Ellipta [®] (GlaxoSmithKline, UK). Trockenpulver-Inhalatoren sahen identisch aus. Es wurde versucht, die an der Auswertung beteiligten Personen von GlaxoSmithKline bis zur Beendigung des finalen Analysedatensatzes, verblindet zu halten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Ellipta [®] Trockenpulver-Inhalatoren sahen identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Für die Intention-To-Treat-Analysen jeder Studie, und für die gepoolten Daten, wurden generalisierte lineare Modelle verwendet, welche alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung bekommen hatten, enthielten. Das Modell hat eine negative Binomialverteilung angenommen und war nach Rauchstatus zum Zeitpunkt des Screenings, geographische Lage und prozentualer Anteil des FEV₁-Sollwertes zum Zeitpunkt der Randomisierung, adjustiert. Der Log, der Zeit unter Behandlung, wurde als Offset-Variable verwendet. In die gepoolten Analysen wurde auch die Studie (1 oder 2, falls angemessen) als Kovariate mit eingeschlossen.</p> <p>Studienheterogenität für den primären Endpunkt wurde mittels eines zusätzlichen Modells ermittelt, welches einen nicht-signifikanten (p=0,077) Interaktionsterm von Studie und Behandlung beinhaltetete.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Zeit bis zum Auftreten von Exazerbationen wurden mit einem <i>Cox's proportional hazards model</i> analysiert, welches die gleichen Kovariaten, wie die in den primären Analysen, enthielten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
		<p>Das Talspiegel-FEV₁ in Woche 52, wurde anhand eines <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> (MMRM) analysiert und wurde nach Behandlungsgruppe, Rauchstatus zum Zeitpunkt des Screenings, geographischer Lage, Visitennummer, und FEV₁ zum Zeitpunkt der Randomisierung, adjustiert.</p> <p>Ein hierarchisches Testverfahren wurde in allen Analysen, bis auf die der gepoolten Daten, angewendet, um die Typ-1-Fehlerrate zu kontrollieren.</p> <p>Gepoolte Analysen wurden durchgeführt, um größere Präzision der Effekte zu erzielen und um vordefinierte Subgruppenanalysen zu ermöglichen, einschließlich der Effekte für Patienten mit einer Vorgeschichte häufiger Exazerbationen, in denen klare Effekte erwartet wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a): 25 µg Vilanterol: 409 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: 412 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat: 403 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat: 409</p> <p>b): 25 µg Vilanterol: 409 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: 412 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat: 403 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat: 409</p> <p>c): 25 µg Vilanterol: 409 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: 412 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat: 403 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat: 409</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<p>Gruppe 1: 25 µg Vilanterol Behandlung abgebrochen (n=125) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=30)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Unerwünschte Ereignisse (n=25) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=35) Lost-to-follow-up (n=6) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=11) Protokollabweichungen (n=7) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=10) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=1)</p> <p>Gruppe 2: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 50 µg Fluticasonfuroat: Behandlung abgebrochen (n=109) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=22) Unerwünschte Ereignisse (n=32) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=14) Lost-to-follow-up (n=8) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=13) Protokollabweichungen (n=11) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=8) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=1)</p> <p>Gruppe 3: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 100 µg Fluticasonfuroat Behandlung abgebrochen (n=112) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=25) Unerwünschte Ereignisse (n=35) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=16) Lost-to-follow-up (n=6) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=12) Protokollabweichungen (n=9) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=9) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=0)</p> <p>Gruppe 4: 25 µg Vilanterol in Kombination mit 200 µg Fluticasonfuroat Behandlung abgebrochen (n=103) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=25) Unerwünschte Ereignisse (n=30) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=14) Lost-to-follow-up (n=10) Erfüllen der Kriterien für frühzeitiges Beenden der Studie (n=9) Protokollabweichungen (n=8) Studienabbruch unter Diskretion des Prüfarztes (n=7) Schließen des Zentrum aufgrund von Protokollabweichungen (n=0)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	25. September 2009 – 17. Oktober 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dransfield 2013 (Study 2)
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Dransfield 2013 (Study 2)

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D⁴Urzo 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D ⁴ Urzo 2013
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/ Fragestellung:</p> <p>Analyse der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von inhalativem Acclidiniumbromid bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD, denen über einen Zeitraum von 52 Wochen zweimal täglich Acclidiniumbromid in einer Dosis von 200 µg oder 400 µg verabreicht wurde; in den 12 Wochen zuvor waren die Patienten mit derselben Dosis Acclidiniumbromid oder mit Placebo behandelt worden.</p> <p>Hypothese:</p> <p>Keine Angaben</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>Phase 3, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Erweiterungsstudie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>2:2:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren. • stabile moderate bis schweren COPD (Stadien II und III gemäß GOLD 2006 Kriterien). • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • $FEV_1 \geq 30\%$ und $< 80\%$ • $FEV_1/FVC \leq 70\%$ • Teilnahme an der Lead-in Studie <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abweichenden Laboruntersuchungen, Vitalzeichen oder Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) wie zum Beispiel eine Verlängerung des QTc-Intervalls (<i>Bazett-corrected</i>) von mehr als 500 msec. • Schwangere Frauen oder stillende Mütter • Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr • (Voraussichtliche) Einnahme einer in dieser Studie untersagten Medikation • Signifikante anticholinerge Wirkung während der Lead-in Studie (z.B. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Engwinkelglaukom) • Nichteinhalten des Prüfprotokolls oder Versäumnis einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2013
		<p>Behandlungsvisite während der Lead-in Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> Signifikante Unterbrechung der doppel-blinden Behandlung im Zeitraum zwischen dem Ende der Lead-in Studie und dem Beginn der Erweiterungsstudie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Zentren in Nordamerika (USA, Kanada)</p> <p>Sponsor: Forest Research Institute. (FRI) (hundertprozentigen Tochtergesellschaft von Forest Laboratories, Inc. und Almirall S.A.)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Acridiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Acridiniumbromid 200 µg BID, Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator(Genuair[®]/Pressair[™])</p> <p>Gruppe 2: Acridiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Acridiniumbromid 400 µg BID, Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator(Genuair[®]/Pressair[™])</p> <p>Gruppe 3: Acridiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID, Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator(Genuair[®]/Pressair[™])</p> <p>Gruppe 4: Acridiniumbromid 400 µg nach 12 Wochen Placebo BID, Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator(Genuair[®]/Pressair[™])</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Langfristige Sicherheit erhoben als unerwünschte Ereignisse, die auf die Intervention zurückzuführen sind (TEAEs); Sicherheitsergebnisse (Laborparameter, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und EKGs) wurden vom Patienten oder dem Prüfarzt berichtet; TEAEs wurde als therapiebedingt eingestuft, wenn sie am oder nach dem Tag der ersten Einnahme der Medikation (während der Erweiterungsstudie) auftraten (bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis) bzw. wenn sie vor der Einnahme der ersten Dosis auftraten und sich im Laufe der Studie verschlimmerten.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV₁ vor der morgendlichen Behandlung (Talspiegel- FEV₁) gegenüber der Baseline zu Woche 64 (Wirksamkeit wurde einschließlich der 12-wöchigen Lead-in Studie erhoben) Veränderung des Spitzenspiegel-FEV₁ von Baseline zu Woche 64 (maximales FEV₁ ≤ 3 Stunden nach der Gabe der Dosis) Veränderung des Talspiegel- und Spitzenspiegel-FEV₁ zu allen Visiten SGRQ-Gesamtscore und Ergebnisse der einzelnen Skalen (Krankheitssymptome, Aktivitäten, Belastungen) SGRQ-Responder (Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen im SGRQ-Gesamtscore, definiert als ≥ 4 Punkten)

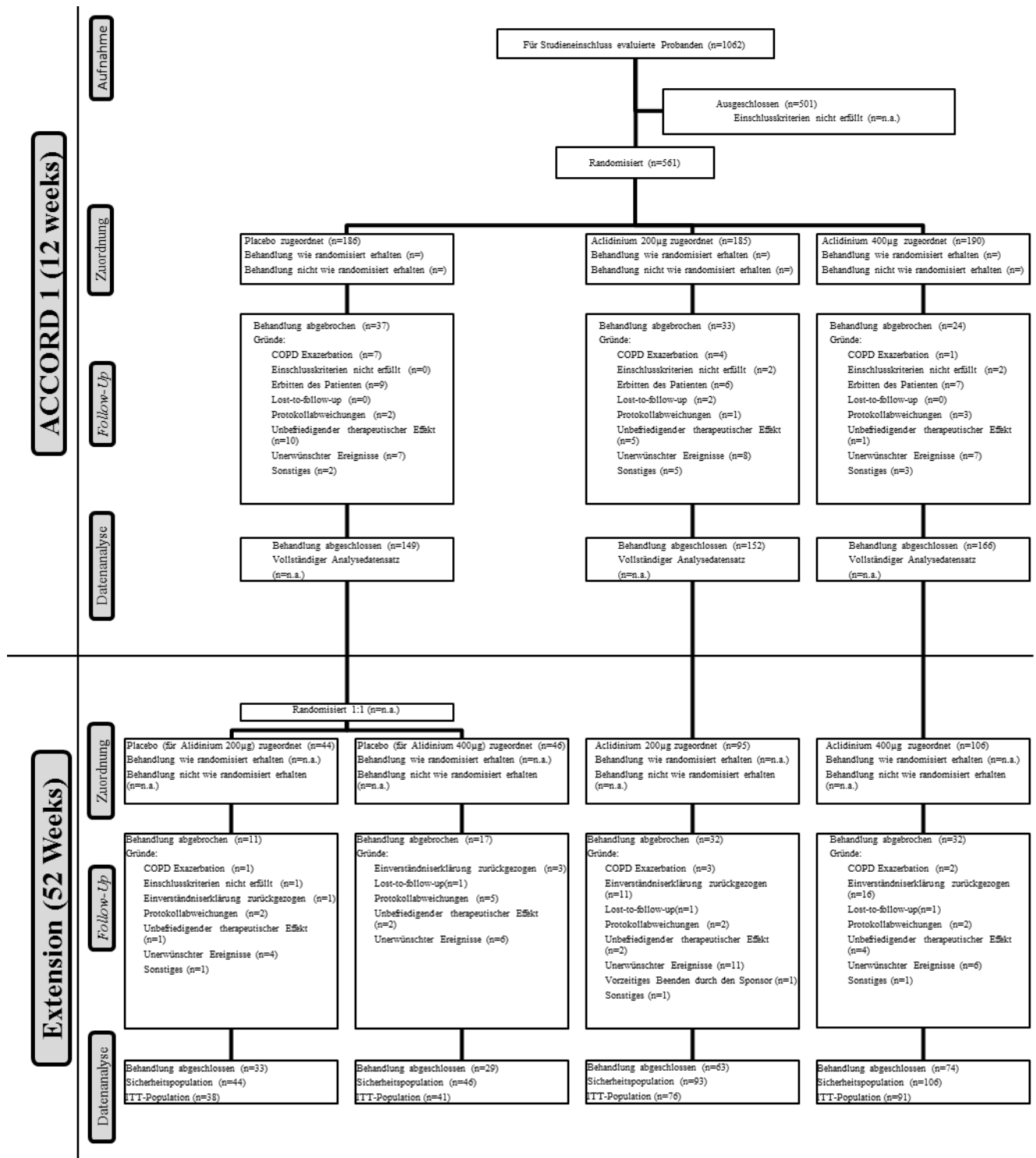
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2013
		<p>zwischen den Visiten liegenden Zeitpunkten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Täglicher Gebrauch von Notfallmedikation <p>Erhebungszeitpunkte: Sicherheit und Wirksamkeit wurden 12, 24, 36, 48 und 52 Wochen nach Beendigung der Lead-in Studie erhoben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Kein Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße der Erweiterungsstudie war abhängig von der Anzahl der Patienten, die die Lead-in Studie abgeschlossen hatten und mit der Teilnahme an der Erweiterungsstudie einverstanden waren.</p> <p>Unter Annahme einer Standardabweichung von 240 ml zwischen den zwei Behandlungsgruppen Acclidiniumbromid 200 µg und Acclidiniumbromid 400 µg wurde in der Lead-in Studie eine Stichprobengröße von 165 berechnet, um einen Unterschied von 100 ml zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von > 90 % nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kein Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
10	Randomisierung,	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2013
	Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Acclidiniumbromid-Dosen wurden mithilfe des Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator(Genuair [®] /Pressair TM) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunkte: Alle Sicherheitsendpunkte wurden in der Sicherheitspopulation analysiert und mithilfe deskriptiver Statistik erstellt. Sekundäre Endpunkte: Wirksamkeitsendpunkte wurden mithilfe eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) ausgewertet; dieses umfasste Behandlungsabfolge und Geschlecht als Faktoren, sowie Baseline-FEV ₁ und Alter als Kovariaten. Die Einnahme von Notfallmedikation wurde auch mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, jedoch wurde nur die Behandlung als Faktor und Baseline-FEV ₁ als Kovariate in das Modell eingeschlossen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	a) Acclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Acclidiniumbromid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2013
	<p>jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>200 µg BID: 95</p> <p>Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 400 µg BID: 106</p> <p>Aclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID: 44</p> <p>Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID: 46</p> <p>b)</p> <p>Aclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 200 µg BID: 95</p> <p>Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 400 µg BID: 106</p> <p>Aclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID: 44</p> <p>Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID: 46</p> <p>c)</p> <p>Aclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 200 µg BID: 93</p> <p>Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 400 µg BID: 106</p> <p>Aclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID: 44</p> <p>Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID: 46</p>
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Gruppe 1: Aclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 200 µg BID:</p> <p>Behandlung abgebrochen (n=32)</p> <p>Gründe:</p> <p>Einschl./ Ausschlusskriterien (n=0)</p> <p>Einverständniserklärung zurückgezogen (n=11)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (n=11)</p> <p>Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2)</p> <p>Auftreten von Exazerbationen (n=3)</p> <p>Lost-to-follow-up (n=1)</p> <p>Protokollabweichungen (n=2)</p> <p>Studienabbruch durch den Sponsor n=1)</p> <p>Sonstige (n=1)</p> <p>Gruppe 2: Aclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Aclidiniumbromid 400 µg BID</p> <p>Behandlung abgebrochen (n=32)</p> <p>Gründe:</p> <p>Einschl./ Ausschlusskriterien (n=0)</p> <p>Einverständniserklärung zurückgezogen (n=16)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (n=6)</p> <p>Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=4)</p> <p>Auftreten von Exazerbationen (n=2)</p> <p>Lost-to-follow-up (n=1)</p> <p>Protokollabweichungen (n=2)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2013
		<p>Studienabbruch durch den Sponsor (n=0) Sonstige (n=1)</p> <p>Gruppe 3: Acclidiniumbromid 200 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID Behandlung abgebrochen (n=11) Gründe: Einschl./ Ausschlusskriterien (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Auftreten von Exazerbationen (n=1) Lost-to-follow-up (n=0) Protokollabweichungen (n=2) Studienabbruch durch den Sponsor (n=0) Sonstige (n=1)</p> <p>Gruppe 4: Acclidiniumbromid 400 µg BID nach 12 Wochen Placebo BID Behandlung abgebrochen (n=17) Gründe: Einschl./ Ausschlusskriterien (n=0) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Auftreten von Exazerbationen (n=0) Lost-to-follow-up (n=1) Protokollabweichungen (n=5) Studienabbruch durch den Sponsor (n=0) Sonstige (n=0)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: D'Urzo 2013

Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gelb 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Gelb 2013
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Analyse der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Acclidiniumbromid (200 mcg und 400 mcg) Hypothese: Keine Angaben
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppendesign Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren, die vor Beginn jedweder Studienprozedur eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet haben. • Stabile moderate bis schwere COPD (Stadien II und III gemäß GOLD 2006 Kriterien). • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • $FEV_1 \geq 30\%$ und $< 80\%$ • $FEV_1/FVC \leq 70\%$ Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Anticholinergika • Atemwegsinfektion oder COPD-Exazerbation in den letzten 6 Wochen vor Studienbeginn (3 Monate, wenn die Exazerbation eine stationäre Aufnahme erforderte). • Asthma in der Krankengeschichte • Andere klinisch signifikante Lungenerkrankungen (neben COPD), Herz-Kreislaufkrankungen, oder psychischen Störungen • Langzeitsauerstofftherapie von ≥ 15 Stunden/Tag • Unkontrollierte HIV- oder Hepatitis-Infektion • Klinisch signifikante Herz-Kreislaufkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt oder kürzlicher Herzrhythmusstörung • Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz im vergangenen Jahr • Instabile Angina bzw. Herzrhythmusstörungen, was eine Änderung

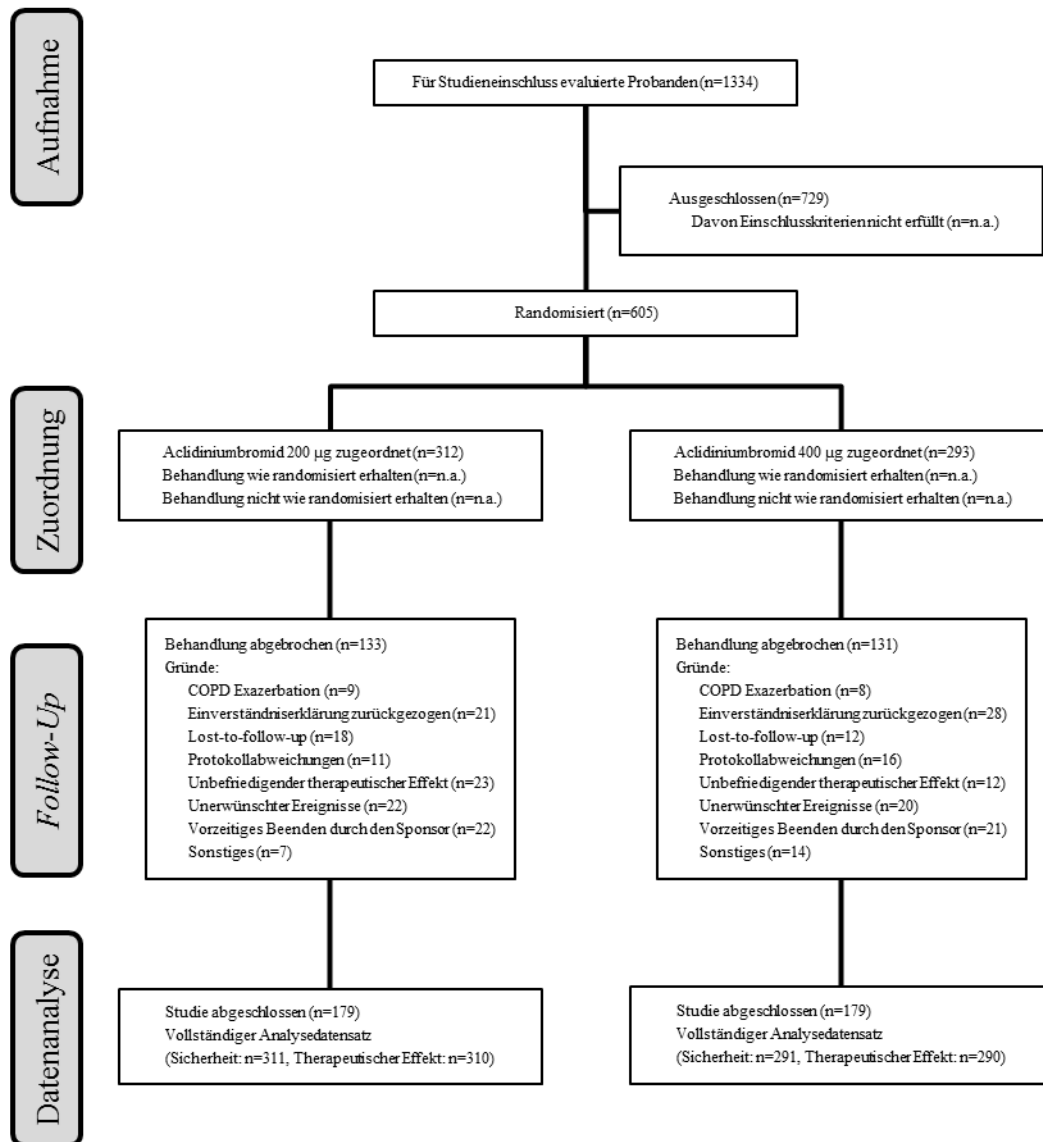
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Gelb 2013
		der pharmakologischen Therapie bzw. eine andere Intervention erforderte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 109 Prüfzentren (Nordamerika): 106 Zentren in den USA und 3 Zentren in Kanada Sponsor: Forest Research Institute, Inc. (FRI) (hundertprozentige Tochtergesellschaft von Forest Laboratories, Inc. und Almirall, S.A.)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Acidiniumbromid (200 mcg), orale Inhalation zweimal täglich mithilfe des Genuair [®] /Pressair [®] Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator (Almirall,S.A.). Gruppe 2: Acidiniumbromid (400 mcg), orale Inhalation zweimal täglich mithilfe des Genuair [®] /Pressair [®] Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator (Almirall, S.A.).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Veränderung gegenüber der Baseline beim morgendlichen Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 52 Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Veränderung gegenüber der Baseline beim Spitzenspiegel-FEV₁ in Woche 52 (Peak-FEV₁) SGRQ-Gesamtscore sowie der drei Skalen „Krankheitssymptome“, „Aktivitäten“ und „Belastung“ gegenüber der Baseline SGRQ-Responder (Anteil der Patienten, die bei Studienende (Woche 52) eine Reduktion von mindestens 4 Einheiten beim SGRQ-Score erreichten) Behandlung mit Notfallmedikation während der Studienphase Erhebungszeitpunkte: Baseline sowie Woche 1, 12, 24, 36, 48 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlenplanung sah die Randomisierung von mindestens 600 Patienten von ursprünglich 1200 Patienten vor. Ziel war es, die langfristige Sicherheit von 200 mcg und 400 mcg inhalativem Acidiniumbromid zu untersuchen. Da die Analyse der Wirksamkeit der Interventionen als explorativ angesehen wurde, wurde die Fallzahl nicht durch eine Analyse der statistischen Aussagekraft hergeleitet. Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 605 Patienten im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Gelb 2013
		Verhältnis von 1:1 in den Acridiniumbromid 200 mcg (312) und Acridiniumbromid 400 mcg (293) vor.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 in den Acridiniumbromid 200mcg- oder in den und Acridiniumbromid 400mcg-Arm randomisiert.
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?	Keine Angaben
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	a) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Gelb 2013
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mit Ausnahme der Wirkstoffdosis (Aclidiniumbromid 200mcg vs. Aclidiniumbromid 400 mcg) identische Interventionen (zweimal tägliche Inhalation des Wirkstoffes mithilfe des Genuair®/Pressair®-Inhalators)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ergebnisse zur Sicherheit der Interventionen wurden basierend auf der Sicherheitspopulation deskriptiv dargestellt. Die Sicherheitspopulation umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten.</p> <p>Das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip wurde in allen Wirksamkeitsanalysen angewendet. Die ITT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, denen mindestens eine Dosis des Medikaments verabreicht wurde und deren FEV₁ zu Studienbeginn und mindestens einmal danach gemessen wurde. Fehlende Werte wurden mit der <i>last-observation-carried-forwards</i> (LOCF)- Methode ergänzt.</p> <p>Ergebnisse zu Bronchodilatation und Gesundheitsstatus wurden anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, mit Behandlungsgruppe und Geschlecht als Faktoren und den dazugehörigen Baselinedaten und Alter der Patienten als Kovariaten.</p> <p>Ergebnisse der Einnahme von Notfallmedikation wurden ähnlich analysiert, jedoch wurden hierbei nur die Behandlungsgruppen als Faktor und die Baseline-Werte als Kovariate benutzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>Aclidiniumbromid 200 mcg: 312 Aclidiniumbromid 400 mcg: 293</p> <p>b) Keine spezifischen Angaben zu den Behandlungsarmen. Jedoch wird erwähnt, dass aus den 605 randomisierten Patienten 602 mindestens einen Dosis von Aclidiniumbromid erhalten haben.</p> <p>c)</p> <p>Aclidiniumbromid 200 mcg: 311 Aclidiniumbromid 400 mcg: 291</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Gruppe 1: Aclidiniumbromid 200 mcg Behandlung abgebrochen (n=133)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Gelb 2013
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gründe:</p> <p>COPD-Exazerbation (n=9)</p> <p>Einverständniserklärung zurückgezogen (n=21)</p> <p>Lost-to-follow-up (n=18)</p> <p>Protokollabweichungen (n=11)</p> <p>Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=23)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (n=22)</p> <p>Vorzeitiges Beenden durch Sponsor (n=22)</p> <p>Sonstige (n=7)</p> <p>Gruppe 2: Acclidiniumbromid 400 mcg Behandlung abgebrochen (n=131)</p> <p>Gründe:</p> <p>COPD-Exazerbation (n=8)</p> <p>Einverständniserklärung zurückgezogen (n=28)</p> <p>Lost-to-follow-up (n=12)</p> <p>Protokollabweichungen (n=16)</p> <p>Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (n=22)</p> <p>Vorzeitiges Beenden durch Sponsor (n=21)</p> <p>Sonstige (n=14)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Follow-up-Telefonat 2 Wochen nach Studienende. Keine weiteren Angaben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Gelb 2013

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kerwin 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/ Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit zweier Dosen der Kombinationstherapie Fluticasonfuroat (FF)/Vilanterol (VI) (100/25 mcg und 50/25 mg) im Vergleich zu Placebo und den Einzelkomponenten (FF (100 mcg), VI (25 mcg)) Vergleich der Wirksamkeit von VI (25 mcg) mit Placebo Vergleich der Wirksamkeit von FF (100 mcg) mit Placebo Ermitteln der Sicherheitsprofils der Studienmedikation <p>Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Überlegenheit der Kombinationstherapie FF / VI gegenüber der einzelnen Komponenten und Placebo Überlegenheit der einzelnen Komponenten gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, stratifizierte (nach Raucherstatus), placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren Unterzeichnung einer Einverständniserklärung Klinische COPD-Diagnose gemäß den Kriterien der <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i> Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren FEV₁ nach Verabreichung von Albuterol/Salbutamol ≤ 70 % des Sollwertes FEV₁/FVC < 70 % mMRC (<i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>)-Wert ≥ 2 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schwangere Frauen oder stillende Mütter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung • Stationäre Behandlung • Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Andere respiratorische Erkrankungen wie z.B. aktive Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektase, Sarkoidose, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenerkrankungen • Operative Lungenvolumenreduktion innerhalb von 12 Wochen vor dem ersten Screening • Klinisch signifikante Anomalien, die nicht auf COPD zurückzuführen sind, im Röntgenbild sichtbar • COPD-bedingte stationäre Aufnahme innerhalb von 12 Wochen vor dem ersten Screening • Unkontrollierte COPD-Erkrankung (extreme Verschlechterung des Krankheitsbildes, Einnahme von Kortikosteroiden) innerhalb der letzten sechs Wochen • Infektionen der unteren Atemwege und Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem ersten Screening • Kardiovaskulären, neurologischen, psychiatrischen, renalen, hepatischen, immunologischen, endokrinen oder hämatologischen Anomalien • Klinisch signifikantes, unkontrolliertes Magengeschwür • Klinisch signifikante, unkontrollierte Hypertonie • Nicht vollständig rückgebildetes Karzinom in den letzten 5 Jahren • Überempfindlichkeit gegenüber Studienmedikation oder Inhaltsstoffen des Inhalationspulvers • Abhängigkeitssyndrom (Alkohol, Drogen) innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn • Medizinischer Unfähigkeit gegenüber des Rückhalts der Albuterol/Salbutamol und/oder Ipratropium-Einnahme 4 Stunden vor jeder Spirometrie-Untersuchung • Einnahme von Medikamenten wie z.B. Bronchodilatoren und Kortikosteroiden während der Studienzeit • Klinisch signifikante Schlafapnoe mit kontinuierlicher Verwendung eines CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)- bzw. NIPPV (Non-Invasive Positive Pressure Ventilation)-Geräts • Teilnahme an der akuten Phase eines Lungenrehabilitationsprogramm innerhalb von vier Wochen vor dem ersten Screening • Erhöhtes Risiko des Nichteinhaltens des Prüfprotokolls sowie geographische oder andere (Stör-) Faktoren, die die Teilnahme behindern könnten • Frühere psychischen Erkrankungen, geistige Beeinträchtigung, geringe Motivation und anderen Konditionen, welche die Studienteilnahme beeinflussen könnten • Vorherige Einnahme der Studienmedikation • Keine Langzeitsauerstofftherapie von > 12 Stunden/Tag • Patienten, die in irgendeiner Form mit dem Prüfzentrum bzw. den Prüfärzten in Verbindung stehen
4b	Studienorganisation und	Studienorganisation:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
	Ort der Studiendurchführung	221 Zentren in neun Ländern (Chile, Estland, Deutschland, Japan, Korea, Philippinen, Polen, Russland, USA) Sponsor: GlaxoSmithKline
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: FF / VI 100 (100/25 mcg), Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, Ware, UK) Gruppe 2: FF / VI 100 (50/25 mcg), Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, Ware, UK) Gruppe 3: FF (100 mcg), Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, Ware, UK) Gruppe 4: VI (25 mcg), Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, Ware, UK) Gruppe 5: Placebo, Trockenpulverinhalator(GlaxoSmithKline, Ware, UK)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtetes mittleres FEV₁ AUC_{0-4h} an Tag 168 zu den Zeitpunkten 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, und 4 Std nach der Behandlung • Veränderung des Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) von der Baseline zu Tag 169 Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Ausmaßes der Atemnot von der Baseline bis zu Tag 168 gemessen anhand des <i>Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized</i> (CRQ-SAS), Atemnot-Skala • Veränderung zur Baseline des Spitzenspiegel-FEV₁ (Peak-FEV₁) innerhalb der ersten vier Stunden nach der Behandlung an Tag 1 • Zeit, bis ≥ 100 ml Verbesserung des FEV₁ von der Baseline über eine 0-4 stündige Periode an Tag 1 erreicht werden • Zeit bis zur einer Verbesserung des FEV₁ von ≥ 12 % innerhalb von vier Stunden nach Behandlung an Tag 1 • Gewichtetes mittleres FEV₁ an Tag 1, 14, 56 und 84 und die Veränderung des Talspiegel-FEV₁ von der Baseline bis zu Tag 1, 2, 7, 14, 28, 56, 84, 112 und 140 • Mittlerer morgendlicher maximaler Peak-Flow über den 24-wöchigen Studienzeitraum • Sonstige Symptom-Endpunkte, wie z.B. Tagebucheinträge über Husten, Sputum und Atemlosigkeit (Husten und Sputum beurteilt auf einer Skala von 0-3, Atemlosigkeit beurteilt auf einer Skala von 0-4, wobei 0 die Abwesenheit von Symptomen bezeichnete), Gebrauch

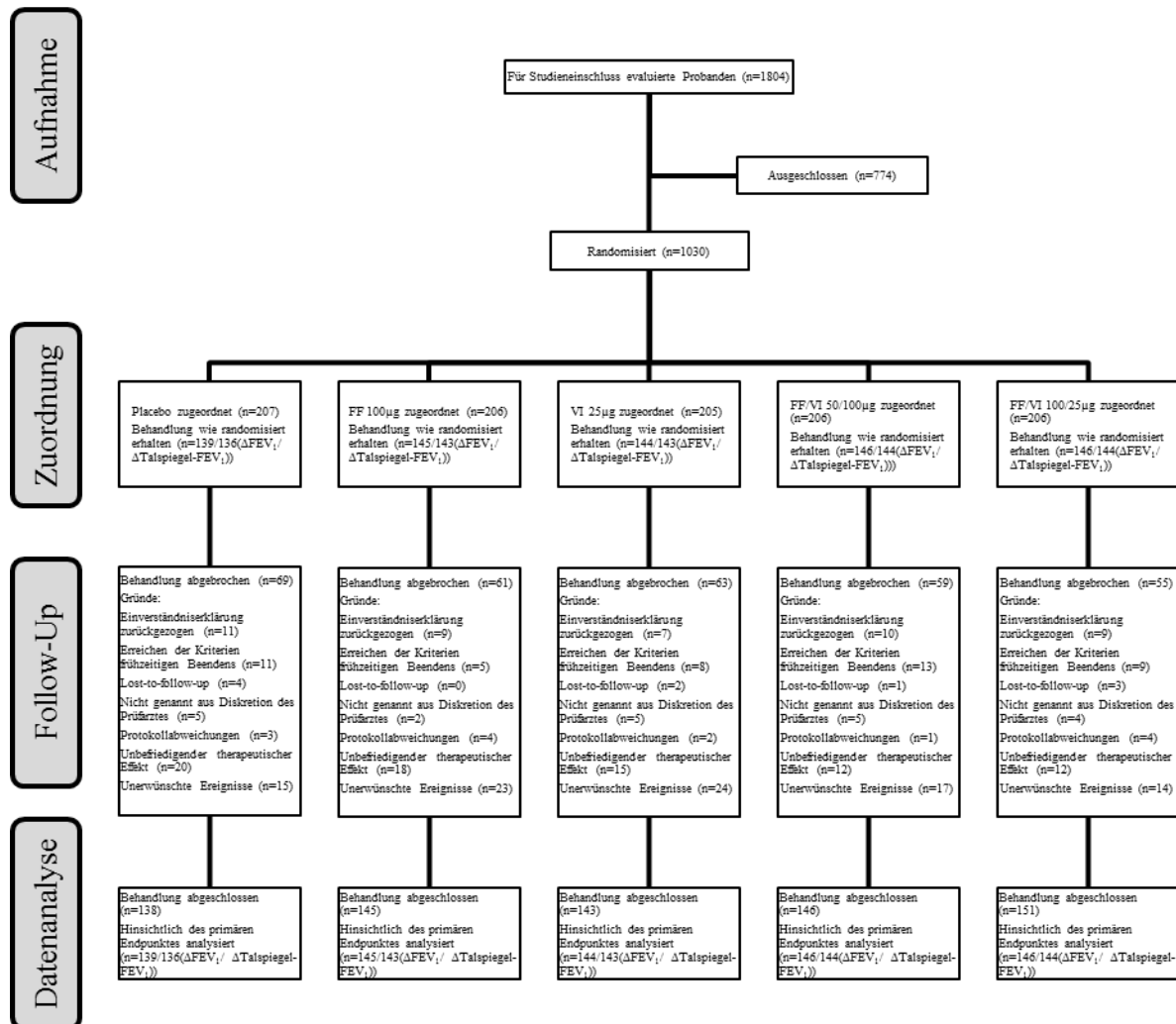
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
		<p>von Notfallmedikation über 24-Stunden-Perioden und nächtliches Erwachen, das den Gebrauch von Notfallmedikation bedurfte (gemessen über den 24-wöchige Studienzeitraum)</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderungen in den Skalen Müdigkeit, emotionale Funktion, Krankheitsbewältigung und dem Gesamtergebnis des CRQ-SAS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter Annahme einer Standardabweichung von 210 ml, welche in einer Dosisfindungsstudie beobachtet wurde, wurde eine Anzahl 146 Patienten pro Studienarm geschätzt, um einen Unterschied von 100 ml gewichteten mittleren Talspiegel- FEV₁ zwischen VI oder FF / VI und Placebo mit einer Power von 98 % auf einem Signifikanzniveau von 5% aufzuzeigen. Mit 98 % Power soll ein Unterschied von 100 ml zwischen FF und und FF / VI und mit 90 % Power ein Unterschied von 80 ml zwischen VI und FF / VI aufgezeigt werden können. Basierend auf früheren Studien wurde eine Ausscheidungsrate von 27 % angenommen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde unter Verwendung eines validierten computer-gestützten Systems (RandAll; GlaxoSmithKline, London, UK) erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Patienten wurden unter Verwendung des <i>Registration and Medication Ordering System</i> (RAMOS; GlaxoSmithKline, London, UK) randomisiert. Zudem wurde das System zur Registrierung der Patienten und der Anfertigung von Information zur Medikamentenzuteilung verwendet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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), b) und c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien: Veränderung des Talspiegel- FEV ₁ von der Baseline zu Tag 2, 7, 14, 28, 56, 84, 112, 140, 168, 169 wurde mittels eines <i>mixed model repeated measures</i> (MMRM) analysiert. Enthaltene Kovariaten waren Baseline FEV ₁ Rauchstatus (Stratum), Tag, Zentrums-Gruppe, Behandlung, Interaktion zwischen Baseline und Tag, Interaktion zwischen Tag und Behandlung (Tag als nominale Variable). Aus diesem Modell wurden Unterschiede zwischen den Behandlungen zu jedem Tag ermittelt. Gewichtete mittlere FEV ₁ -Werte, erhoben an Tag 1, 14, 56, 84 und 168, wurden auf gleiche Weise analysiert. CRQ-SAS wurde mit derselben Methode wie die primären Endpunkte ausgewertet, jedoch wurde Baseline Atemnot-Wert als Kovariate durch Baseline FEV ₁ ersetzt. Spitzenspiegel-FEV ₁ wurde mittels ANCOVA analysiert, wobei die Kovariaten Baseline, Rauchstatus, Zentrums-Gruppe und Behandlung verwendet wurden. Hierarchisches Testen wurde angewendet, um die Typ-1-Fehlerrate konstant zu halten. Sekundäre Endpunkte wurden nur gewertet, wenn die primären Endpunkte auf einem 5% Niveau signifikant waren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
	Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> Placebo: 207 FF 100 mcg: 206 VI 25 mcg: 205 FF/VI 50/100 mcg: 206 FF/VI 100/25 mcg: 206
		<p>b)</p> Placebo: 139/136(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) FF 100 mcg: 145/143(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) VI 25 mcg: 144/143(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) FF/VI 50/100 mcg: 146/144(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) FF/VI 100/25 mcg: 151/146(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁)
		<p>c)</p> Placebo: 139/136(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) FF 100 mcg: 145/143(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) VI 25 mcg: 144/143(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) FF/VI 50/100 mcg: 146/144(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁) FF/VI 100/25 mcg: 151/146(Δ FEV ₁ / Δ Talspiegel-FEV ₁)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Placebo:</p> Behandlung abgebrochen (n=69) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=11) Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=11) Lost-to-follow-up (n=4) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=5) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=20) Unerwünschte Ereignisse (n=15)
		<p>FF 100 mcg:</p> Behandlung abgebrochen (n=61) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9) Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=5) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=2) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=18) Unerwünschte Ereignisse (n=23)
		<p>VI 25 mcg:</p> Behandlung abgebrochen (n=63) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2013
		<p>Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=8) Lost-to-follow-up (n=2) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=5) Protokollabweichungen (n=2) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=15) Unerwünschte Ereignisse (n=24)</p> <p>FF/VI 50/100 mcg: Behandlung abgebrochen (n=59) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=10) Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=13) Lost-to-follow-up (n=1) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=5) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12) Unerwünschte Ereignisse (n=17)</p> <p>FF/VI 100/25 mcg: Behandlung abgebrochen (n=55) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9) Erreichen der Kriterien frühzeitigen Beendens (n=9) Lost-to-follow-up (n=3) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=4) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12) Unerwünschte Ereignisse (n=14)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2009 – Februar 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Kerwin 2013

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Martinez 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit zweier Dosen Fluticasonfuroat (FF) plus Vilanterol (VI), gegenüber den Einzelwirkstoffen FF 100/200 µg und VI 25 µg sowie gegenüber Placebo einmal täglich bei vorbehandelten Patienten mit COPD</p> <p>Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von VI und FF/VI gegenüber Placebo • Überlegenheit von FF/VI gegenüber FF und VI
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, stratifizierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer sowie Frauen, die gängige Verhütungsmittel benutzen • Klinisch diagnostizierte moderate bis schwerwiegende COPD • Alter ≥ 40 Jahren • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Score ≥ 2 auf der <i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i> (mMRC) • Nach Inhalation des Bronchodilatators Albuterol oder Salbutamol: $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC \leq 70$ % <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen • Bestehende Asthma-Erkrankung • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Andere Lungenerkrankungen • Operative Lungenresektion innerhalb von 12 Monaten vor dem ersten Screening • Klinisch signifikante Anomalien, die nicht auf COPD zurückzuführen sind, im Röntgenbild oder CT sichtbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
		<ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte COPD-Erkrankung innerhalb von 6 Wochen vor Screening • COPD-bedingter Krankenhausaufenthalt von 12 Wochen vor Screening • Infektionen der unteren Atemwege und Einnahme von Antibiotika innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem ersten Screening • Unkontrollierter Bluthochdruck • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Screening • Sauerstofftherapie an mehr als 12 Stunden pro Tag • CPAP- oder NIPPV-Behandlung • Teilnahme an einem Lungenrehabilitationsprogramm innerhalb von 4 Wochen vor Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation:</p> <p>Studienzentren (Anzahl unbekannt) in acht Ländern: Deutschland, Polen, Rumänien, Russland, Tschechien, Ukraine, Japan und den USA</p> <p>Sponsor:</p> <p>GlaxoSmithKline</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Morgendliche Inhalation mit einem Pulverinhalator von FF/VI 200/25 µg</p> <p>Gruppe 2: Morgendliche Inhalation mit einem Pulverinhalator von FF/VI 100/25 µg</p> <p>Gruppe 3: Morgendliche Inhalation mit einem Pulverinhalator von FF 100 µg</p> <p>Gruppe 4: Morgendliche Inhalation mit einem Pulverinhalator von FF 200 µg</p> <p>Gruppe 5: Morgendliche Inhalation mit einem Pulverinhalator von VI 25 µg</p> <p>Gruppe 6: Morgendliche Inhalation mit einem Pulverinhalator von Placebo</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichteter Mittelwert/FEV₁ AUC_{0-4h} an Tag 168 zum Vergleich von FF/VI und VI gegenüber Placebo sowie FF/VI gegenüber FF • Veränderung gegenüber der Baseline des Talspiegel-FEV₁ (Trough FEV₁, 23-24 h nach Bronchodilatation) an Tag 169 <p>Sekundäre Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized</i> (CRQ-SAS) Dyspnoeskala an Tag 168 • Spitzenspiegel-FEV₁ (Peak-FEV₁) an Tag 1 • Zeit bis zu einer Verbesserung von 100 ml des Baseline-FEV₁ an Tag 1 (0-4h) • ≥ 12 % Verbesserung des FEV₁ an Tag 1 innerhalb der ersten 4 Stunden nach Bronchodilatation • Gewichteter Mittelwert/ FEV₁ AUC_{0-4h} an den Tagen 1, 14, 56 und 84 • Veränderung gegenüber der Baseline des Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁, 23-24 h nach Bronchodilatation) an den Tagen 2, 7, 14, 28, 56, 84, 112 und 140 • Anteil der symptomfreien Tage (24 h) • Anteil der Tage ohne Einnahme von Notfallmedikation (24 h) • Symptomskalen (Atemlosigkeit 0-4, Husten und Auswurf 0-3) • Anzahl des Einsatzes von Albuterol als Notfallmedikament • Anteil der Nächte ohne Erwachen, das des Einsatzes von Albuterol bedarf • Anzahl des nächtlichen Erwachens, das des Einsatzes von Albuterol bedarf • Durchschnittlicher morgendlicher Peak-Flow • Andere Skalen des CRQ-SAS sowie Gesamtwert
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Standardabweichung von 200 ml und einem Signifikanzniveau von 5 % war eine Stichprobengröße von mind. 146 Teilnehmern notwendig, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied von 100 ml zwischen VI oder FF/VI und Placebo für die primären Endpunkte festzustellen sowie einen Unterschied von 80 ml zwischen FF/VI und VI für den Talspiegel-FEV ₁ . Unter Annahme einer Abbruchquote von 27 % wurden 200 Personen pro Studienarm randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Validiertes, computergestütztes System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert nach Raucherstatus

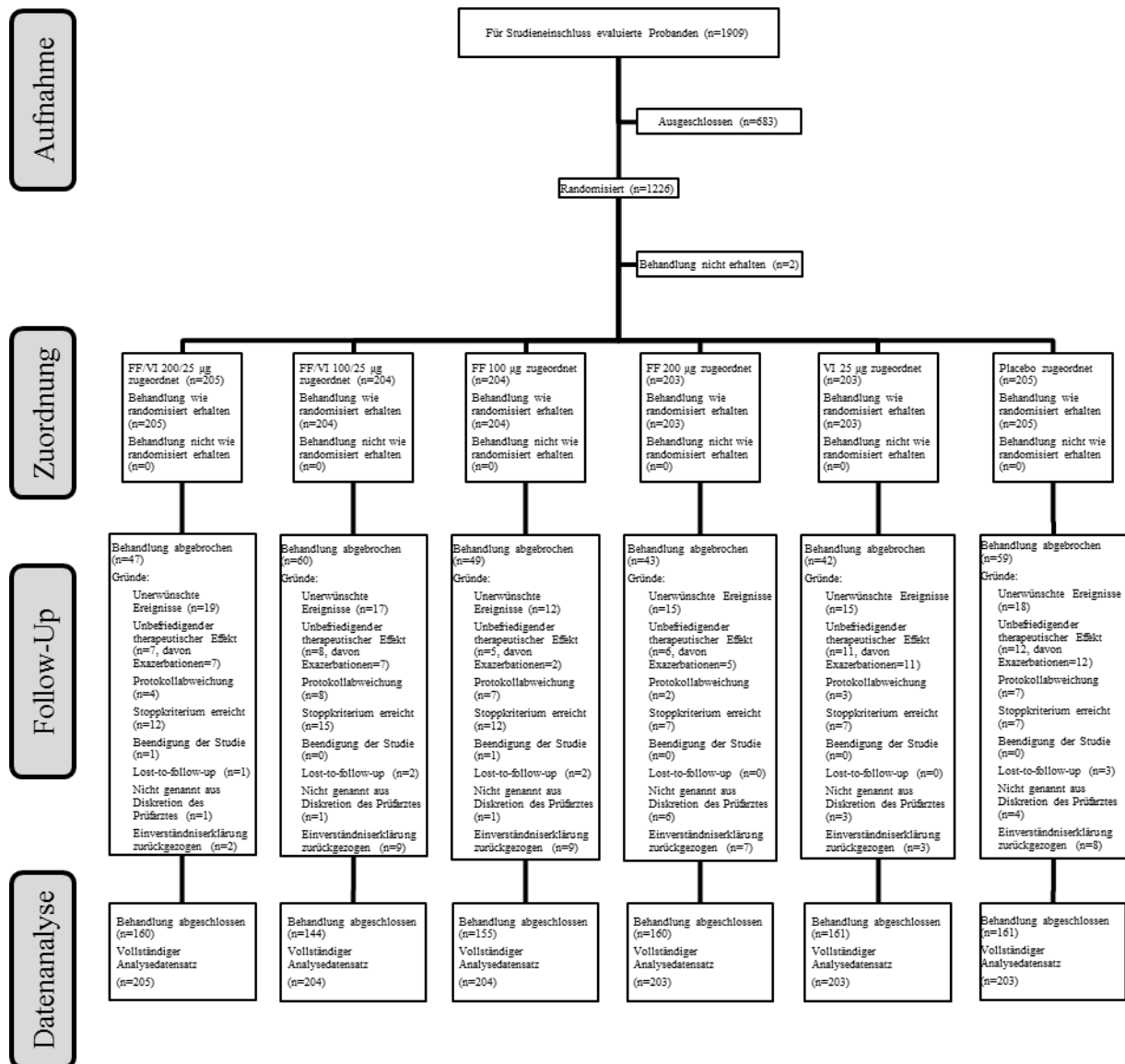
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Erzeugung der Behandlungsfolge. Zuteilung und Gewährleistung der Geheimhaltung durch RAMOS (<i>Registration and Medication Ordering System</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?	Computergestütztes System, RAMOS
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Einnahme aller Studienmedikamente erfolgte mittels eines identischen Pulverinhalators.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Mixed models repeated measures</i> : Primäre Endpunkte, CRQ-SAS. Unabhängige Faktoren: Baseline-FEV ₁ , Raucherstatus, Tag, <i>centre grouping</i> , Behandlungsgruppe, Interaktionsterme für Tag und Baseline sowie Tag und Behandlung ANCOVA: Peak-Flow FEV ₁ . Unabhängige Faktoren: Baseline-Wert, Raucherstatus, Behandlungsgruppe, <i>centre grouping</i> Aufgrund der hohen Anzahl von Studienarmen wurde vor Studienbeginn eine Testhierarchie definiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
	Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>FF/VI 200/25 µg: 205 FF/VI 100/25 µg: 204 FF 100 µg: 204 FF 200 µg: 203 VI 25 µg: 203 Placebo: 205</p> <p>b)</p> <p>FF/VI 200/25 µg: 205 FF/VI 100/25 µg: 204 FF 100 µg: 204 FF 200 µg: 203 VI 25 µg: 203 Placebo: 205</p> <p>c)</p> <p>FF/VI 200/25 µg: 205 FF/VI 100/25 µg: 204 FF 100 µg: 204 FF 200 µg: 203 VI 25 µg: 203 Placebo: 205</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: FF/VI 200/25 µg Behandlung abgebrochen (n=47) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=19) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=7, davon Exazerbationen n=7) Protokollabweichung (n=4) Stoppkriterium erreicht (n=12) Beendigung der Studie (n=1) Lost-to-follow-up (n=1) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=2)</p> <p>Gruppe 2: FF/VI 100/25 µg Behandlung abgebrochen (n=60) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=17) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8, davon Exazerbationen n=7)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
		<p>Protokollabweichung (n=8) Stoppkriterium erreicht (n=15) Beendigung der Studie (n=0) Lost-to-follow-up (n=2) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9)</p> <p>Gruppe 3: FF 100 µg Behandlung abgebrochen (n=49) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=12) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5, davon Exazerbationen n=2) Protokollabweichung (n=7) Stoppkriterium erreicht (n=12) Beendigung der Studie (n=1) Lost-to-follow-up (n=2) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9)</p> <p>Gruppe 4: FF 200 µg Behandlung abgebrochen (n=43) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=15) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=6, davon Exazerbationen n=5) Protokollabweichung (n=2) Stoppkriterium erreicht (n=7) Beendigung der Studie (n=0) Lost-to-follow-up (n=0) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=6) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=7)</p> <p>Gruppe 5: VI 25 µg Behandlung abgebrochen (n=42) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=15) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=11, davon Exazerbationen n=11) Protokollabweichung (n=3) Stoppkriterium erreicht (n=7) Beendigung der Studie (n=0) Lost-to-follow-up (n=0) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=3) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=3)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Martinez 2013
		Gruppe 6: Placebo Behandlung abgebrochen (n=59) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=18) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12, davon Exazerbationen n=12) Protokollabweichung (n=7) Stoppkriterium erreicht (n=7) Beendigung der Studie (n=0) Lost-to-follow-up (n=3) Nicht genannt aus Diskretion des Prüfarztes (n=4) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=8)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2009 – März 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Martinez 2013

Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Doherty 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele / Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Wirksamkeit zweier Dosen der Kombinationstherapie Mometasonfuroat (MF)/Formoterolfumarat (FF) (400/10 µg BID und 200/10 µg BID) mit den Einzelkomponenten und Placebo bei erwachsenen Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD (26-wöchige Behandlungsphase) Sicherheit (26-wöchige Sicherheitsphase) <p>Hypothese: Überlegenheit der Kombinationstherapie MF/FF gegenüber den Einzelkomponenten und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Doppel-Dummy-Studie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren $FEV_1/FVC \leq 0,70$ Postbronchodilatatorischer FEV_1-Wert von 25 % bis 60 % des Sollwertes COPD-Symptome mindestens 24 Monate vor Studienteilnahme, wie z.B. chronischer Husten und Auswurf welche nicht auf andere Krankheiten zurückzuführen waren Raucher/Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre Keine parenterale/orale Einnahme von Steroiden oder Antibiotika innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Screening Klinisch akzeptable Labortests beim ersten Screening Gebärfähige Frauen unter Verwendung medizinisch vertretbarer Verhütungsmittel Patienten mit ≥ 2 COPD-Exazerbationen innerhalb von 2-12 Monate vor dem Screening, welche die orale Einnahme von Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erforderte Einnahme von ausschließlich Albuterol/Salbutamol zur Symptomlinderung mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Bereitschaft, das aktuelle COPD-Behandlungsschema zu ändern, die Einnahme von Anticholinergika, inhalativen Kortikosteroiden (ICS) oder ICS/langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) abubrechen und zu einer Albuterol/Salbutamol-Behandlung zur Symptomlinderung mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung zu wechseln • Keine Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) beim Screening oder 30 Tage davor (nach Einschätzung des Prüfarztes) • Keine Unregelmäßigkeiten im Thorax-Röntgenbild oder im Computertomographie-Scan innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening (nach Einschätzung des Prüfarztes) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Asthma-Erkrankung • Reversibilität nach Bronchodilatation gegenüber dem Baseline-FEV₁-Wert (Zunahme von FEV₁ ≥ 400 ml) • Frühere COPD-Exazerbation innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Langzeitsauerstofftherapie von ≥ 15 Stunden/Tag • Folgende Erkrankungen in der Krankenvorgeschichte: Lungenkrebs, Lungenoperationen, Katarakt-Extraktionen (beidseitig), Glaukom, Augeninnendruck von ≥ 22 mmHg, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Bestehendes klinisch signifikantes Krankheitsbild welches aus sich des Prüfarztes mit dem Studienablauf interferieren könnte • (Visuell) nachgewiesene oropharyngeale Candidose zur Baseline (behandelt oder unbehandelt) • Renale, hepatische, kardiovaskuläre, metabolische, neurologische, ophthalmologische, respiratorische, gastrointestinale, cerebrovaskuläre oder andere Erkrankungen in der Krankengeschichte welche mit der Studie interferieren könnten; z.B. Hypertonie (behandelt mit Betablockern), aktive Hepatitis, koronare Herzkrankheit, Arrhythmien, signifikante QTc-Verlängerung (z.B. QTcF bzw. QTcB (<i>Frederica/Bazett correction</i>) > 500 ms), Herzinfarkt, schwere rheumatoide Arthritis, chronisches Engwinkelglaukom, subkapsulärer Katarakt, AIDS-Erkrankung • Erkrankungen, die die Atemfähigkeit beeinträchtigen können, z.B. Asthma, Bronchiektase und zystische Fibrose • Überempfindlichkeit gegenüber Kortikosteroiden, Beta-2-Sympathomimetika sowie der Studienmedikation bzw. Hilfsstoffen • Schwangere und/oder stillende Frauen • Einnahme illegaler Substanzen • HIV-Infektionen • Unfähigkeit des korrekten Gebrauchs von Dosieraerosolen • Einnahme verbotener Substanzen vor dem ersten Screening ohne Wash-out-Periode • Kein Einhalten des Prüfprotokolls (bezüglich der Einnahme erlaubter/verbotener Medikation) • Teilnahme an derselben Studie an einem anderen Forschungsinstitut

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
		bzw. einer anderen Studie an einem beliebigen Institut während der Studiendauer <ul style="list-style-type: none"> • Keine mehrfache Randomisierung innerhalb der Studie • Patienten, die in irgendeiner Form mit dem Prüfzentrum bzw. den Prüfarzten in Verbindung stehen • Vorherige Teilnahme an einer MF/F-Studie • Lobektomie, Pneumonektomie, operative Lungenvolumenreduktion • Lungenkrebs • Zunahme des absoluten Lungenvolumens von ≥ 400 ml beim Screening oder vor der Baseline innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Albuterol/Salbutamol (4 Pumpstöße, Gesamtdosis 360 – 400 μg) oder 2,5 mg Albuterol/Salbutamol in zerstäubter Form
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 164 Zentren in Nord-, Zentral und Südamerika, Europa, Afrika und Asien Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: MF/F 400/10 μg BID, Dosieraerosol (MDI) Gruppe 2: MF/F 200/10 μg BID, Dosieraerosol (MDI) Gruppe 3: MF 400 μg BID, Dosieraerosol (MDI) Gruppe 4: F 10 μg BID, Dosieraerosol (MDI) Gruppe 5: Placebo, Dosieraerosol (MDI)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere FEV₁ AUC_{0-12h} in Woche 13 im Vergleich zur Baseline • Morgendliches FEV₁ vor der Behandlung (Talspiegel FEV₁) zu Woche 13 Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline • Veränderung des Anteils der Symptom-freien Nächte im Vergleich zur Baseline • Anzahl der Patienten mit teilweise stabiler COPD • Zeit bis zur ersten leichten, moderaten oder schweren COPD-

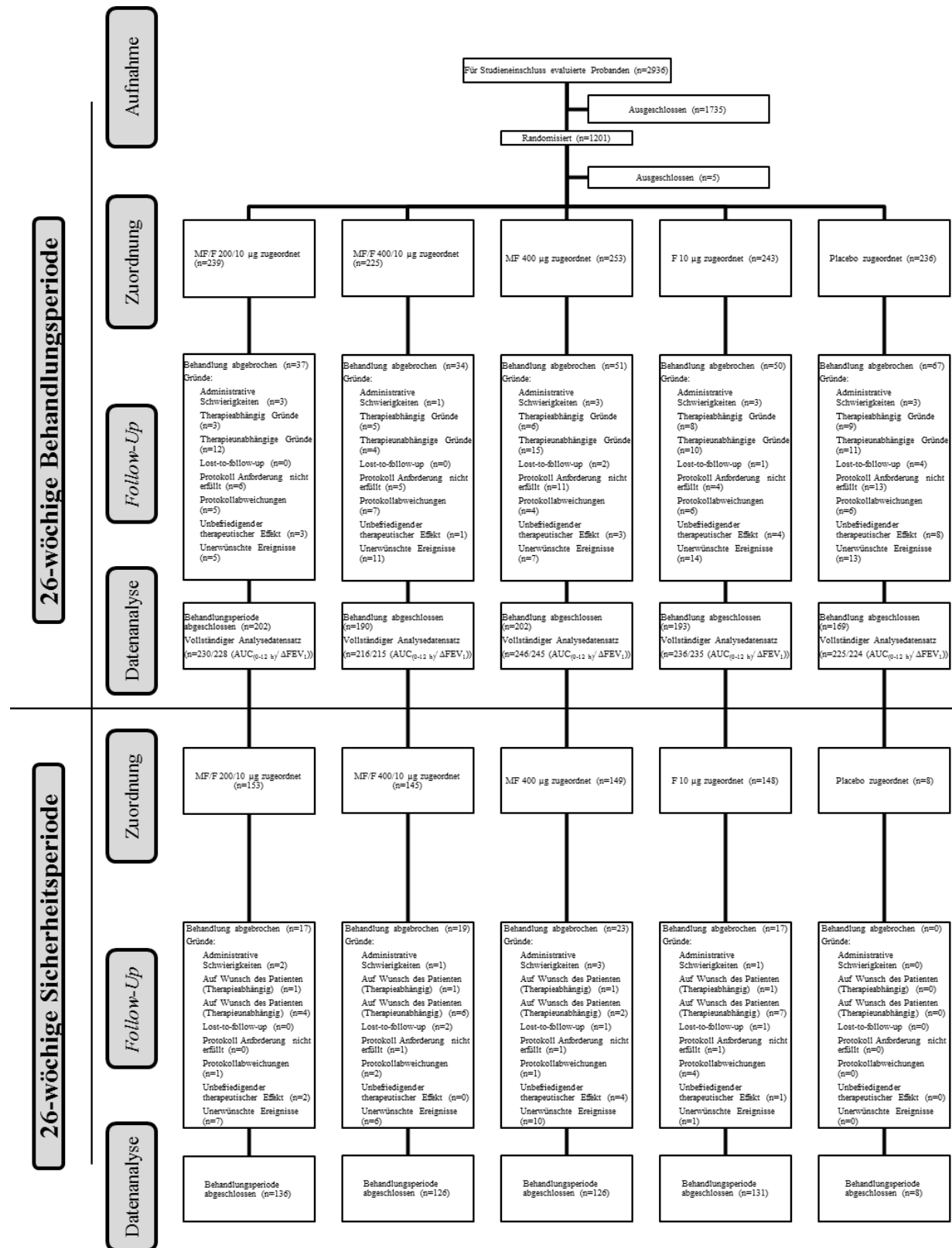
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
		<p>Exazerbation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit leichten, moderaten oder schweren Exazerbationen • Veränderung der FEV₁ AUC_{0-12h} im Vergleich zur Baseline an Tag 1, Woche 1, 13, 26 und dem Endpunkte der Woche 26. • Veränderung des Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) im Vergleich zur Baseline zu jeder Visite und dem Endpunkte der Woche 26 • FEV₁ 30 min und direkt vor der Behandlung • FEV₁ 5, 15, 30 min und 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12 Std nach der Behandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer gepoolten Standardabweichung von 3,6 l/Std wurde eine Stichprobengröße von 200 Patienten pro Behandlungsarm berechnet, um einen Unterschied von 1,2 l/Std zwischen MF/F 400/10 µg BID und MF 400 µg BID (Veränderung der FEV ₁ AUC _{0-12h} zur Baseline) mit einer Power von 91 % auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das Alpha-Level wurde für eine Zwischenanalyse adjustiert, um das Alpha-Level konstant zu halten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikamente wurden mittels Dosieraerosol (MDI) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien: Die primären Endpunkte wurden mittels ANCOVA ausgewertet. Es wurden die Variablen Behandlung, Land, Raucherstatus und Baseline mit in das Modell einbezogen. Paarweise Vergleiche basierten auf kleinsten Quadratmittelwerten (<i>least square means</i>) des Modells. Sekundäre Zielkriterien: Sekundäre Endpunkte wurden nur analysiert, wenn die primären Endpunkte signifikant waren. Das Alpha-Level von 5 % wurde durch sequentielles Testen konstant gehalten. Falls keine Signifikanz erreicht wurde, wurden Analyseergebnisse aller der darauffolgenden Endpunkte als deskriptiv angesehen. Veränderung des SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline und Veränderung des Anteils der Symptomfreien Nächte im Vergleich zur Baseline wurden entsprechend der primären Endpunkte analysiert. Anzahl der Patienten mit teilweise stabiler COPD wurden mittels des Cochran–Mantel–Haenszel-Test analysiert, wobei für Raucherstatus adjustiert wurde. Zeit bis zur ersten leichten, moderaten oder schweren COPD-Exazerbation wurde über die 26-wöchige Behandlungsphase und die 26-wöchige Sicherheitsphase mittels des Log-Rank-Test für Gleichheit der Überlebenskurven (Kaplan-Meier) analysiert. Der Effekt des Raucherstatus auf die Überlebenskurven wurden für 26-wöchige Behandlungsphase untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären Endpunkte wurden <i>post hoc</i> in einer Subgruppe von Patienten mit einem Baseline-FEV ₁ -Sollwert von < 50 % analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>MF/F 200/10 mcg: 239 MF/F 400/10 mcg: 225 MF 400 mcg: 253 F 10 mcg: 243 Placebo: 236</p> <p>b) Keine Angaben</p> <p>c)</p> <p>MF/F 200/10 mcg: 230/228 ($AUC_{(0-12h)}/\Delta FEV_1$) MF/F 400/10 mcg: 216/215 ($AUC_{(0-12h)}/\Delta FEV_1$) MF 400 mcg: 246/245 ($AUC_{(0-12h)}/\Delta FEV_1$) F 10 mcg: 236/235 ($AUC_{(0-12h)}/\Delta FEV_1$) Placebo: 225/224 ($AUC_{(0-12h)}/\Delta FEV_1$)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: MF/F 200/10 mcg Behandlung abgebrochen (n=37) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=3) Therapieabhängig Gründe (n=3) Therapieunabhängige Gründe (n=12) Lost-to-follow-up (n=0) Protokoll Anforderung nicht erfüllt (n=6) Protokollabweichungen (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=5)</p> <p>Gruppe 2: MF/F 400/10 mcg Administrative Schwierigkeiten (n=1) Therapieabhängig Gründe (n=5) Therapieunabhängige Gründe (n=4) Lost-to-follow-up (n=0) Protokoll Anforderung nicht erfüllt (n=5) Protokollabweichungen (n=7) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=11)</p> <p>Gruppe 3: MF 400 mcg Behandlung abgebrochen (n=51) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=3) Therapieabhängig Gründe (n=6) Therapieunabhängige Gründe (n=15)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Doherty 2012
		<p>Lost-to-follow-up (n=2) Protokoll Anforderung nicht erfüllt (n=11) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=7)</p> <p>Gruppe 4: F 10 mcg Behandlung abgebrochen (n=50) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=3) Therapieabhängig Gründe (n=8) Therapieunabhängige Gründe (n=10) Lost-to-follow-up (n=1) Protokoll Anforderung nicht erfüllt (n=4) Protokollabweichungen (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=4) Unerwünschte Ereignisse (n=14)</p> <p>Gruppe 5: Placebo Behandlung abgebrochen (n=67) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=3) Therapieabhängig Gründe (n=9) Therapieunabhängige Gründe (n=11) Lost-to-follow-up (n=4) Protokoll Anforderung nicht erfüllt (n=13) Protokollabweichungen (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8) Unerwünschte Ereignisse (n=13)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2006 – Juli 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Doherty 2012

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2012
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Fluticason/Salmeterol und Tiotropiumbromid-Kombinationstherapie gegenüber der Tiotropiumbromid Monotherapie in COPD Patienten zu untersuchen</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Fluticason/Salmeterol und Tiotropiumbromid-Kombinationstherapie gegenüber Tiotropiumbromid Monotherapie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie.</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (≥ 40 Jahre) • COPD-Diagnose • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • Patienten mit FEV₁(nach der Verabreichung von Albuterol) von ≥ 40 % und ≤ 80 %. • FEV₁/FVC ≤ 70 % (nach der Verabreichung von Albuterol) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch bedeutsame Anomalie, die durch Röntgenaufnahme festgestellt, aber nicht durch COPD verursacht wurde. • Klinisch bedeutsame Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) • Body Mass Index (BMI) von $\geq 40\text{kg/m}^2$ • Andere klinisch signifikante Lungenerkrankungen (außer COPD) • Asthma-Erkrankung • Langzeitsauerstofftherapie benötigen • Lungenresektion • Schwangere Frauen oder stillende Mütter • Frühere Krebsdiagnose (Ausnahme: vollständige Remission seit 2 Jahren) • Patienten, die nicht in der Lage sind eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben

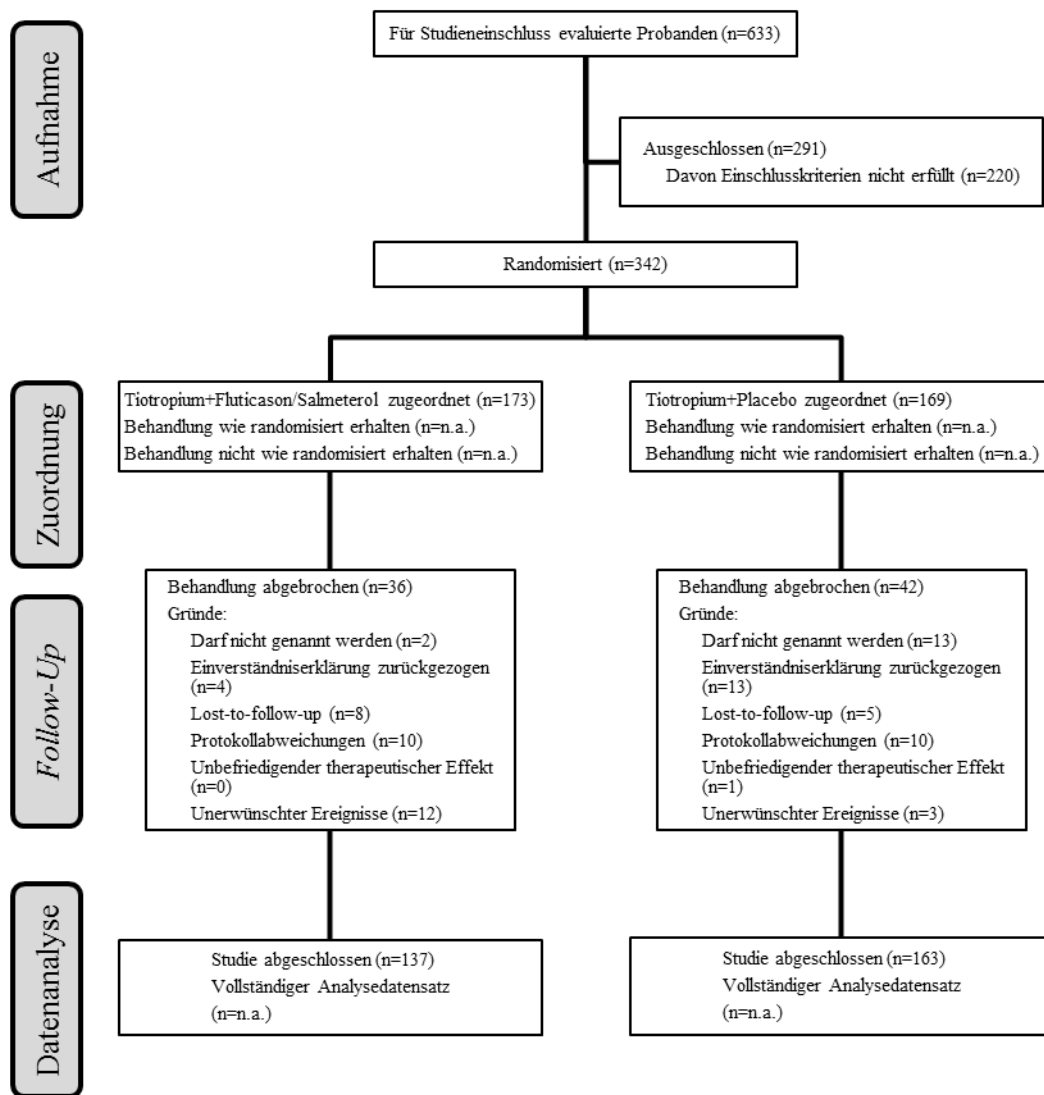
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2012
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 33 Studienzentren in den USA Sponsor: GlaxoSmithKline GmbH
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Tiotropiumbromid (18mcg) und Placebo, Inhalation einmal täglich mit dem HandiHaler® (Boehringer Ingelheim International GmbH) für Tiotropiumbromid und dem DISKUS®(FSC; Advair, Seretide, GalaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA) für Placebo. Gruppe 2: Tiotropiumbromid (18mcg) und Fluticason/Salmeterol einmal täglich Inhalation mit dem HandiHaler® (Boehringer Ingelheim International GmbH) für Tiotropiumbromid und dem DISKUS®(FSC; Advair, Seretide, GalaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA) für Fluticason/Salmeterol.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Durchschnittliches mittleres FEV₁ vor der Behandlung (Talspiegel-FEV₁) im Vergleich zur Baseline Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ nach der Behandlung (letzte Messung höchstens bis Woche 24) im Vergleich mit der Baseline FVC vor der Behandlung (letzte Messung höchstens bis Woche 24) im Vergleich zur Baseline FVC nach der Behandlung (letzte Messung höchstens bis Woche 24) im Vergleich zur Baseline Inspiratorische Kapazität (IC) vor der Behandlung (letzte Messung, höchstens bis Woche 24) im Vergleich zur Baseline <i>Chronic Respiratory Disease Questionnaire-Self-Administered Standardized</i> (CRQ-SAS)-Punktzahl (letzte Messung, höchstens bis Woche 24) im Vergleich zur Baseline COPD-Exazerbationsrate Inzidenz von COPD-Exazerbationen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den Primärendpunkt wurde von einem Unterschied von 100 ml zwischen den Behandlungsgruppen und einer Standardabweichung innerhalb der Behandlungsgruppen von 250 ml ausgegangen. Es wurde ein zweiseitiger t-Test verwendet, um Gruppenergebnisse zu vergleichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2012
		Um dabei eine Teststärke von 90 % und ein Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen wurden für jede Gruppe 133 Probanden benötigt um einen Unterschied von 100 ml aufzuzeigen. Um den Einfluss von Frühaussteigern zu minimieren, wurden ungefähr 350 Patienten in die drei Behandlungsarme randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Eine Randomisierung wurde durchgeführt, jedoch gibt es keine weiteren Angaben.
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?	Keine Angaben
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Tiotropiumbromid-Dosis wurde unverblindet mittels des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim International GmbH) verabreicht. Nur Placebo oder Fluticason/Salmeterol wurden doppelblind mittels des DISKUS® (FSC; Advair, Seretide, GalaxoSmithKline, Research

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2012
		Triangle Park, NC, USA) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt mit den Variablen Behandlungsgruppe, Prüfarzt, Reversibilitätstestung der Patienten und Baseline-FEV ₁ .
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Das Poisson-Regressionsmodell wurde verwendet, um den Unterschied in Exazerbationsraten zwischen den Behandlungen bei COPD-Patienten zu analysieren. Die verwendeten Variablen waren: Behandlungsgruppe, Ermittler, Reversibilitätstestung der Patienten und prognostiziertes Baseline-FEV₁, wobei log (Zeitraumen der Behandlung) als Offset-Variabel benutzt wurde.</p> <p>Die Verwendung von Notfallmedikation (Albuterol), sowie die Punkte aus den Skalen des <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report</i> (QIDS-SR) und des <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADC) wurden mittels einer Kovarianzanalyse verglichen.</p> <p>Zudem wurde ein hierarchisches Testverfahren und die Hochberg-Methode für den Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte angewendet, um die Typ-1-Fehlerrate konstant zu halten.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Tiotropiumbromid+Fluticason/Salmeterol: 173 Tiotropiumbromid+Placebo: 169</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) Tiotropiumbromid+Fluticason/Salmeterol: 170 Tiotropiumbromid+Placebo: 168</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid+Fluticason/Salmeterol: Behandlung abgebrochen (n=36) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=4) Lost-to-Follow-Up (n=8) Protokollabweichungen (n=10) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=0) Unerwünschte Ereignisse (n=12) Darf nicht genannt werden (n=2)</p> <p>Gründe 2: Tiotropiumbromid+Placebo: Behandlung abgebrochen (n=42) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=13)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2012
		Lost-to-Follow-Up (n=5) Protokollabweichungen (n=10) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=10) Darf nicht genannt werden (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2008 – Dezember 2009 Nachbeobachtung: Es gab ein Follow-Up-Telefonat 2 Wochen nach Studienende oder nach verfrühtem Ausscheiden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Hanania 2012

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jones 2012 ATTAIN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2012 ATTAIN
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/ Fragestellung:</p> <p>Analyse der langfristigen bronchodilatatorischen Wirksamkeit und Sicherheit von zweimal täglich (BID) 200 µg und 400 µg inhalativem Aclidiniumbromid bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD im Vergleich mit Placebo.</p> <p>Hypothese:</p> <p>Positiver Effekt von Aclidiniumbromid auf Bronchodilatation, Gesundheitszustand und Dyspnoe bei guter Verträglichkeit</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase 3-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit stabiler moderater bis schwerer COPD (gemäß GOLD-Kriterien) • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren • FEV₁ nach Verabreichung von Salbutamol ≥ 30 % und < 80 % des Sollwertes • FEV₁/FVC < 70 % • FEV₁-Sollwert < 80 % <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere oder aktuelle Asthma-Diagnose • Anzeichen für COPD-Exazerbationen innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening (3 Monate falls stationäre Behandlung erforderlich) • Klinisch signifikante respiratorische und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen oder Laborabweichungen • Instabile Herzerkrankungen, einschließlich Myokardinfarkt in den vorangegangenen 6 Monaten • Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber

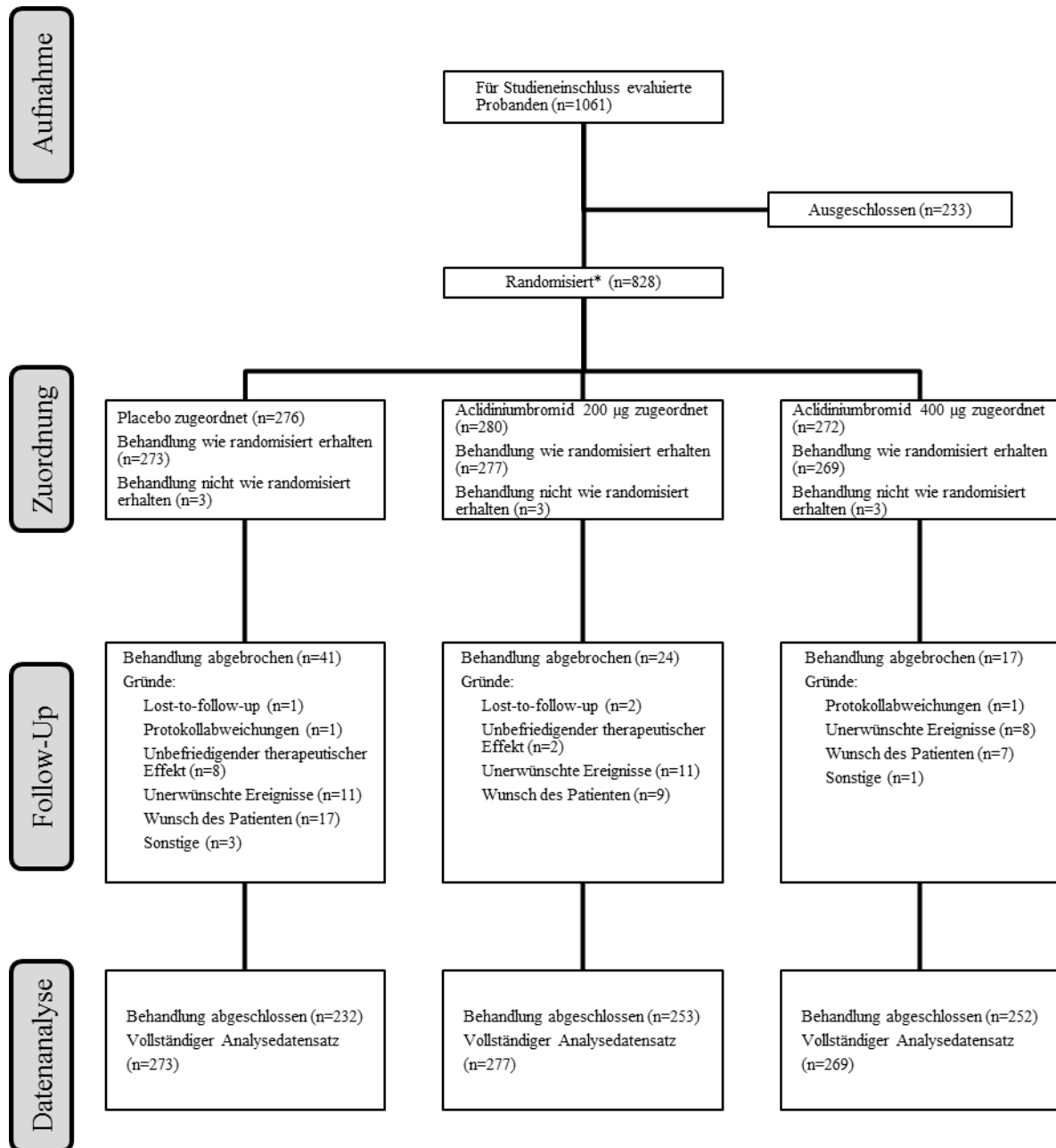
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2012 ATTAIN
		anticholinergen Arzneimitteln <ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsauerstofftherapie von > 15 Stunden/Tag
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 103 Zentren in 11 Ländern (wovon 100 ihre Patienten randomisierten), darunter Tschechien (10), Frankreich (5), Deutschland (17), Ungarn (13), Italien (3), Polen (21), Russland (10), Spanien (5), Ukraine (5), Peru (1) und Südafrika (13). Sponsor: Almirall, S.A. und Forest Laboratories, Inc
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Aclidiniumbromid 200 µg, orale Inhalation zweimal täglich mithilfe des Genuair [®] Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator (Almirall, S.A., Spain) Gruppe 2: Aclidiniumbromid 400 µg, orale Inhalation zweimal täglich mithilfe des Genuair [®] Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator (Almirall, S.A., Spain) Gruppe 3: Placebo, orale Inhalation zweimal täglich mithilfe des Genuair [®] Mehrfachdosis-Trockenpulverinhalator (Almirall, S.A., Spain)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: FEV ₁ vor der morgendlichen Behandlung (Talspiegel-FEV ₁) in Woche 24 für den Zulassungsantrag in der Europäischen Union (EU) und in Woche 12 für den Antrag in den USA Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber der Baseline beim Peak-FEV₁ (Spitzenspiegel-FEV₁) in Woche 24 für den Zulassungsantrag in der Europäischen Union (EU) und in Woche 12 für den Antrag in den USA • SGRQ-Gesamtscore in Woche 24 • SGRQ-Responder (Anteil (%) der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (≥ 4 Einheiten) im Vergleich zur Baseline bei dem SGRQ- Gesamtscore in Woche 24) • TDI-Fokal-Score in Woche 24 • TDI-Responder (Anteil (%) der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (≥ 1 Einheit) des medianen TDI-Fokal-Scores in Woche 24 • COPD-Symptome (aufgezeichnet in elektronischem Tagebuch) • COPD-Exazerbationsrate • Inzidenz von COPD-Exazerbationen • Gebrauch von Bedarfsmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2012 ATTAIN
		Erhebungszeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Für primären Endpunkt: an Tag 1 sowie Woche 1, 4, 8, 12, 18 und 24 SGRQ/TDI: Baseline (vor Gabe der Medikation), sowie in Woche 4, 12 und 24 COPD-Exazerbationen: jede Visite
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Standardabweichung von 240 ml wurde eine Stichprobengröße von 244 Patienten pro Behandlungsarm geschätzt, um einen Unterschied von 90 ml im Spitzenspiegel-FEV ₁ zu Woche 24 mit einer Power von 90 % auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen. Die Power-Berechnung wurde nach multiplem Testen adjustiert. Die Stichprobengröße bietet genügend Power, um Unterschiede zwischen den Behandlungen in den sekundären Endpunkten aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde für diese Studie nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Patienten wurden nach einer 14-tägigen Run-in Phase zur Beurteilung der Stabilität der Erkrankung einer der 3 Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Keine weiteren Angaben zur Durchführung der Zuteilung
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?	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2012 ATTAIN
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden Acridiniumbromid und Placebo mit demselben Inhalator (Genuair [®] Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalator) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) imputiert. Spirometriedaten wurden mittels linearer Interpolation und <i>time-matched</i> LOCF imputiert. Veränderungen der Lungenfunktion und des SGRQ- und TDI-Wertes von der Baseline wurden mittels ANCOVA ausgewertet. Dabei wurden Behandlungsgruppe und Geschlecht als unabhängige Variablen und Alter und Baseline-Wert als Kovariaten ins Modell eingeschlossen. Der Anteil an Patienten, der klinisch signifikante Verbesserungen im SGRQ- und TDI-Gesamtergebnis aufwies, wurde mittels logistischer Regression ausgewertet. Dabei wurden Behandlungsgruppe, Geschlecht, Alter und Baseline-Wert als Kovariaten mit ins Modell genommen. Der Gebrauch von Bedarfsmedikation wurde mittels <i>normal scores</i> ANCOVA ausgewertet. Das Modell schloss Behandlungsgruppe und Geschlecht als unabhängige Variablen und Alter und entsprechende <i>normal score</i> Baseline als Kovariaten mit ein. Die jährliche Rate an COPD-Exazerbationen wurde mit Hilfe einer Poisson-Regression berechnet. Dabei wurde für Über-Dispersion durch Behandlungsgruppe, Geschlecht, Baseline-Schwere der COPD als unabhängige Variablen und Alter als Kovariate adjustiert. Mittels logistischen Regression wurde der Anteil der Patienten analysiert, der eine oder mehr COPD-Exazerbationen hatte. Das Modell enthielt Behandlungsgruppe und Baseline-Schwere der COPD als Kovariaten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	a) Acridiniumbromid 200 µg BID: 280 Acridiniumbromid 400 µg BID: 272 Placebo BID: 276

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2012 ATTAIN
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Aclidiniumbromid 200 µg BID: 277 Aclidiniumbromid 400 µg BID: 269 Placebo BID: 273 c) Aclidiniumbromid 200 µg BID: 277 Aclidiniumbromid 400 µg BID: 269 Placebo BID: 273
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Aclidiniumbromid 200 mcg: Behandlung abgebrochen (n=24) Gründe: Lost-to-follow-up (n=2) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Unerwünschte Ereignisse (n=11) Wunsch des Patienten (n=9) Gruppe 2: Aclidiniumbromid 400 mcg Behandlung abgebrochen (n=17) Gründe: Protokollabweichungen (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=8) Wunsch des Patienten (n=7) Sonstige (n=1) Gruppe 3: Placebo Behandlung abgebrochen (n=41) Gründe: Lost-to-follow-up (n=1) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8) Unerwünschte Ereignisse (n=11) Wunsch des Patienten (n=17) Sonstige (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	07. Oktober 2009 – 08. November 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*9 Patienten wurden in einem Studienzentrum als randomisiert angesehen nur da Baseline-Daten fehlten; demnach resultiert eine Addition der Anzahl der Patienten die die Behandlung abgeschlossen bzw. abgebrochen haben nicht in der Gesamtanzahl der randomisierten Personen

Quelle: Jones 2012 ATTAIN

Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kerwin 2012 GLOW 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von NVA23750 (Glycopyrroniumbromid) gegenüber Tiotropiumbromid (als Referenzkomparator) und Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von NVA23750 gegenüber Tiotropiumbromid und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Sicherheits-/Wirksamkeitsstudie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 2:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren, die vor Studienbeginn eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet haben. • Stabile moderate bis schwere COPD (Stadien II und III gemäß GOLD 2006 Kriterien). • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren • Patienten mit $FEV_1 \geq 30\%$ und $< 80\%$ des Sollwertes • $FEV_1/FVC \leq 70\%$ <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Lungentuberkulose (außer im Röntgenbild inaktiv). • Schwangere Frauen oder stillende Mütter • Patienten im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmittel einnehmen. • Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn • COPD-Exazerbation in den letzten 6 Wochen vor Visite 1 (Tag -21) oder zwischen Visite 1 (Tag -21) und Visite 3 (Tag 1) mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
		stationärer Aufnahme <ul style="list-style-type: none"> • Engwinkel-Glaukom, Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion, mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz oder Harnverhalt • Behandelte oder unbehandelte Krebserkrankung eines Organsystems (inklusive Lungenkrebs), mit Ausnahme eines Basalioms. • Klinisch relevante Anomalien, beurteilt durch den Prüfarzt, z.B.: instabile Angina Pectoris, Linksherzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Arrhythmie (außer chronisches Vorhofflimmern). • Langzeitsauerstofftherapie von ≥ 15 Stunden/Tag • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika oder Kontraindikation gegenüber Tiotropiumbromid/Ipratropiumbromid • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. • Asthma-Erkrankung (erhöhte Eosinophilenzahl von $>600/\text{mm}^3$ vor dem 40. Lebensjahr) • Teilnahme an einem pulmonalen Rehabilitationsprogramm innerhalb von 13 Wochen vor dem ersten Screening • Patienten mit Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit beim ersten Screening (> 470 ms bei Frauen und > 450 ms bei Männern)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Zentren in den USA, Argentinien, Chile, Deutschland, Frankreich, Ungarn, Israel, Italien, Korea, Mexico, den Niederlanden, Neuseeland, Peru, Polen, Russland und Kanada Sponsor: Novartis Pharma AG
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: NVA237 (40mcg), Inhalation einmal täglich mithilfe des Breezhaler [®] -Inhalators (Novartis, Switzerland), zwischen 08:00 und 11:00-Uhr . Gruppe 2: Placebo, Inhalation einmal täglich mithilfe des Breezhaler [®] -Inhalators (Novartis, Switzerland), zwischen 08:00 und 11:00-Uhr. Gruppe 3: Tiotropiumbromid (18mcg), Inhalation einmal täglich mithilfe des HandiHaler [®] (Boehringer Ingelheim, Deutschland) zwischen 08:00 und 11:00-Uhr.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 12 nach der Verabreichung von Glycopyrronium, Placebo oder Tiotropiumbromid. Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Fokal-Score nach Woche 26 • SGRQ-Gesamtscore nach Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
	von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zur ersten moderaten oder schwerwiegenden COPD-Exazerbation (bis Woche 52) • Anzahl der Sprühstöße der Notfallmedikation (Baseline bis Woche 52). • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) an Tag 1, und Woche 12, 26 und 52, nach der Verabreichung von Glycopyrroniumbromid, Placebo oder Tiotropiumbromid. • Talspiegel-FVC an Tag 1, und Woche 12, 26 und 52, nach der Verabreichung von Glycopyrroniumbromid, Placebo oder Tiotropiumbromid. • FEV₁ nach 5, 15, 30 Minuten sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 23(und 15 Minuten) und 23(und 45 Minuten) Stunden nach Verabreichung von Glycopyrroniumbromid, Placebo, oder Tiotropiumbromid an Tag 1 und 15 sowie Woche 5, 9, 12, 16, 20, 26, 34, 42, 50 und 52. • FEV₁ nach 5, 15, 30 Minuten sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 23,25 und 23(und 15 Minuten) und 23(und 45 Minuten) Stunden vor Verabreichung von Glycopyrronium, Placebo, oder Tiotropiumbromid an Tag 1, 15 sowie Woche 5, 9, 12, 16, 20, 26, 34, 42, 50 und 52. • FVC nach 5, 15, 30 Minuten sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 23 (und 15 Minuten) und 23(und 45 Minuten) Stunden nach Verabreichung von Glycopyrronium, Placebo oder Tiotropiumbromid an Tag 1, 15 sowie Woche 5, 9, 12, 16, 20, 26, 34, 42, 50 und 52. • FEV₁ AUC_{0-4h} nach Verabreichung von Glycopyrronium, Placebo oder Tiotropiumbromid an Tag 1 sowie Woche 12, 26 und 52. • FEV₁ AUC_{0-12h} nach Verabreichung von Glycopyrroniumbromid, Placebo oder Tiotropiumbromid an Tag 1 sowie Woche 12, 26 und 52. • FEV₁ AUC_{0-24h} und FEV₁ AUC_{12-24h} nach Verabreichung von Glycopyrroniumbromid, Placebo oder Tiotropiumbromid, in Woche 12 und 52. • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl der moderaten oder schwerwiegenden COPD-Exazerbationen pro Jahr) • Inzidenz von COPD-Exazerbationen (Prozentsatz von Patienten mit moderaten oder schwerwiegenden COPD-Exazerbationen) • Prozentsatz von Tagen, an denen Patienten kein COPD-bedingtes nächtliches Erwachen erlebten • Prozentsatz von Tagen, an denen Patienten keine COPD-Tagessymptomatik aufwiesen • Prozentsatz von Tagen, an denen Patienten alltäglichen Aktivitäten nachgehen konnten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommenen Standardabweichung von 270 ml wurde eine Gesamtzahl von 455 Patienten für die NVA237-Gruppe sowie 225

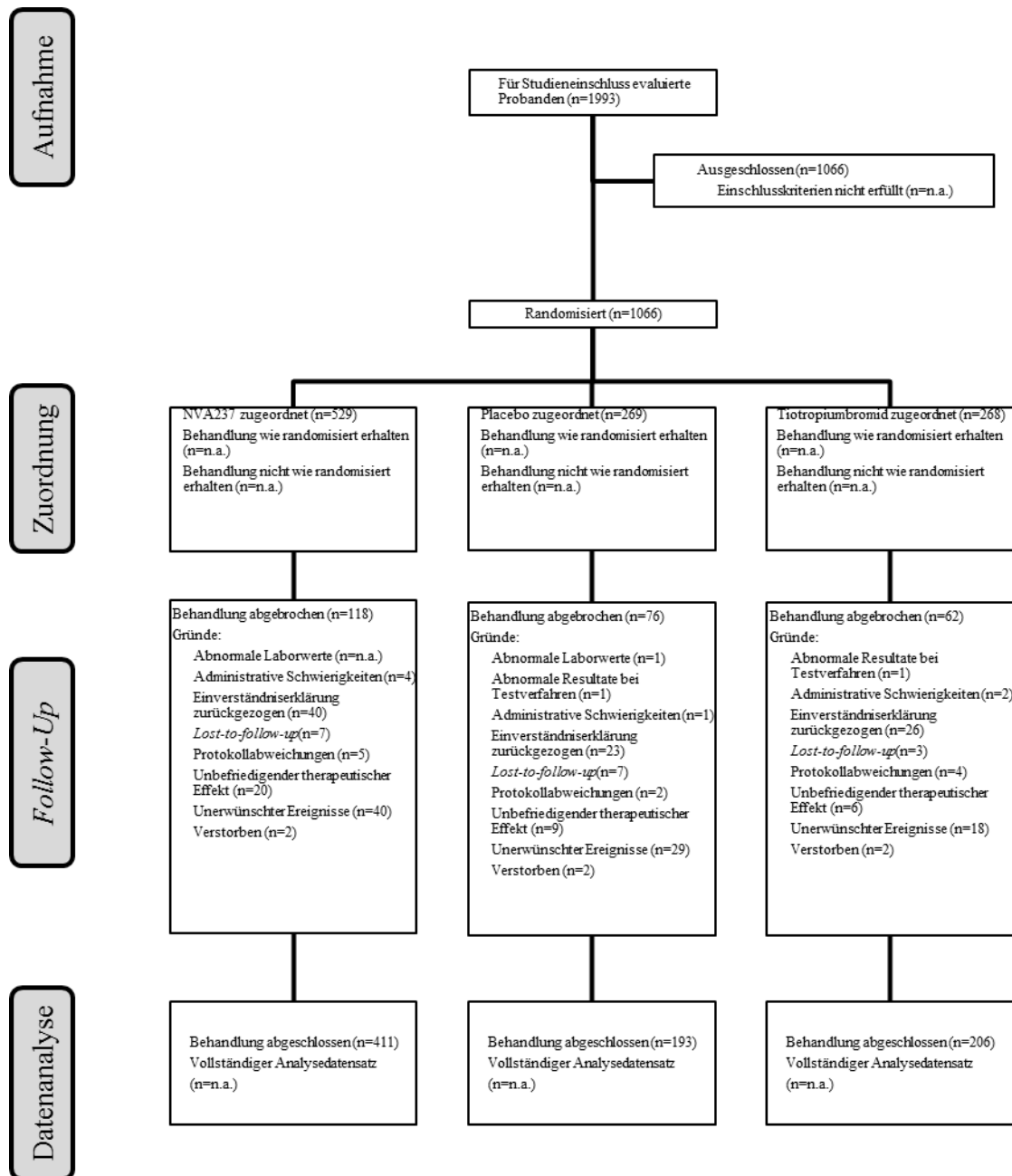
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
		<p>Patienten für die Placebo-Gruppe als ausreichend festgelegt, um eine Differenz von 120 ml der Trough-FEV₁-Reaktion zwischen den zwei Behandlungsgruppen (NVA237 und Placebo) mit einer Aussagekraft von mindestens 99 % und einem 5 %-igen Signifikanzniveau (zweiseitig) für zwei Gruppen festzustellen.</p> <p>Unter der Annahme eine Drop-out-Rate von 15 % wurde eine Stichprobengröße von 535 Patienten für NVA237 sowie 265 Patienten für die Placebo-Gruppe berechnet. Insgesamt ergibt dies eine Gesamtpopulation von 800 Studienteilnehmern. Die Abschätzung des TDI erfolgte auf Basis des Prozentsatzes von Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens einem Punkt auf der TDI-Fokal-Score nach 26 Behandlungswochen aufweisen konnten.</p> <p>Für den TDI wurde auf Basis von Phase 3- Studien bezüglich Indacaterol eine Stichprobengröße von 428 Patienten für die NVA237-Gruppe und 212 Patienten für die Placebo-Gruppe berechnet, um einen Unterschied von 14 % in der Verbesserung des TDI zwischen NVA237 und Placebo mit einer Power von 89 % auf einem Signifikanzniveau von 2,5 % aufzuzeigen.</p> <p>Ein Unterschied von -4 zur Placebo-Gruppe wurde für den durchschnittlichen SGRQ-Gesamtwert mit einer Standardabweichung von 13 nach 52 Behandlungswochen angenommen. Mit einer Abbrecherrate von 30 % in den 52 Behandlungswochen würden 374 Patienten für die NVA237-Gruppe und 186 Patienten für die Placebo-Gruppe einen zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,025 und einer Power von 88 % ergeben.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Es wurde ein Sprachdialogsystem verwendet, welches automatisch eine Patientennummern einer Randomisierungsnummer zuwies. Ein weiteres validiertes System wies Wirkstoffnummern Wirkstoffverpackungen zufällig zu.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Raucherstatus (Raucher-/Ex-Raucher), 12/24-Stunden Spirometrie-Untergruppe (Ja/Nein), Langzeit-EKG Teilnehmer.</p> <p>Die Randomisierung wurde auf Regionalebene und nicht auf Studienzentrenebene aufrechterhalten.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Geheimhaltung wurde bis zur Zuteilung gewährleistet; die Randomisierung erfolgte durch ein Telefonsystem. Die Randomisierungsnummer der Patienten wurde dem Prüfarzt nicht mitgeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
	Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Es wurde ein Sprachdialogsystem verwendet, welches automatisch eine Patientennummern einer Randomisierungsnummer und Behandlungsgruppe zuwies. Der Prüfarzt nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf.
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?	Wie die Verblindung vorgenommen wurde, wurde nicht beschrieben, jedoch wurden die Behandlungen mit Placebo und NVA237 als doppelblind beschrieben, und die Behandlung mit Tiotropiumbromid unverblindet durchgeführt wurde. Daher treffen a) und b) teilweise zu, und c) ist ungewiss.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Derselbe Inhalator wurde benutzt, um NVA237 und Placebo zu verabreichen. Zur Verabreichung von Tiotropiumbromid wurde ein anderer Inhalator verwendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ein hierarchisches Testverfahren und die Hochberg-Methode wurden für den Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte angewendet, um die Typ-1-Fehlerrate zu kontrollieren, und um so die Überlegenheit von NVA237 gegenüber Placebo zu testen. Um in dem hierarchischen Testverfahren in die nächste Stufe zu gelangen mussten die vorherigen Ergebnisse statistische Signifikanz aufweisen.</p> <p>Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden Daten, die 6 Stunden nach der Einnahme von Notfallmedizin und 7 Tage nach einer systemischen Kortikosteroid-Therapie aufgezeichnet wurden, ausgeschlossen. Für fehlende Daten zum Talpiegel-FEV₁ wurden der letzte von einem Patienten vorliegende Wert für die Endauswertung verwendet (LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Methode).</p> <p>Berechnung der durchschnittlichen Anzahl von Sprühdosen der Notfallmedikation pro Tag anhand der Anzahl der Sprühdosen pro Tag. Daten zur Einnahme von Notfallmedikation während der 14-tägigen Run-in-Periode wurden verwendet, um den Baseline-Wert zu berechnen. Bei einer Run-in-Phase von länger als 14 Tagen wurden nur die letzten 14 Tage in die Berechnung mit einbezogen.</p> <p>Zur Analyse des Primärendpunkts (Talspiegel-FEV₁ in Woche 12) wurde ein gemischtes Modell verwendet, mit der Behandlung als <i>fixed effect</i> sowie Ausgangs-FEV₁ und Reversibilität (nach 80mcg Ipratropium-bromide-Behandlung) sowie Verwendung von ICS</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
		<p>(Baseline; ja/nein) als Kovariaten. Zudem wurden der aktuelle Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher) sowie das Land der Testdurchführung als <i>fixed effect</i>, und Zentrum der Testdurchführung innerhalb eines Landes als <i>random effect</i> mit einbezogen..</p> <p>TDI- und SGRQ-Gesamtscore sowie die Einnahme von Notfallmedikation, wurde mit dem gleichen <i>mixed-model</i> wie der primäre Endpunkt analysiert. Es wurden jedoch Baseline-SGRQ-Punktzahl für die SGRQ-Punktzahlanalyse, Baseline- TDI-Punktzahl für die TDI-Punktzahlanalyse und die Baseline Anzahl der Notfallmedizin Benutzungen für die Analyse des Gebrauches der Notfallmedizin, als Kovariablen benutzt.</p> <p>Die Dauer bis zur ersten Exazerbation wurde mittels eines Cox- Regressionsmodell analysiert wobei der Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), die Behandlung, Baseline-SGRQ-Gesamtscore, täglicher Symptom-Score, COPD-Exazerbationen in der klinischen Vorgeschichte, FEV₁, bisheriger Zigarettenkonsum, sowie Region als Variablen verwendet wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) NVA237: 529 Placebo: 269 Tiotropiumbromid: 268</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) NVA237: 513 Placebo: 245 Tiotropiumbromid: 253</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: NVA237 Behandlung abgebrochen (n=118) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=4) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=40) Lost-to-follow-up (n=7) Protokollabweichungen (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=20) Unerwünschte Ereignisse (n=40)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kerwin 2012 GLOW 2
		<p>Verstorben (n=2)</p> <p>Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=76) Gründe: Abnormale Laborwerte (n=1) Abnormale Resultate bei Testverfahren (n=1) Administrative Schwierigkeiten (n=1) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=23) Lost-to-follow-up (n=7) Protokollabweichungen (n=2) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=9) Unerwünschte Ereignisse (n=29) Verstorben (n=2)</p> <p>Gruppe 3: Tiotropiumbromid: Behandlung abgebrochen (n=62) Gründe: Abnormale Resultate bei Testverfahren (n=1) Administrative Schwierigkeiten (n=2) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=26) Lost-to-follow-up (n=3) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=6) Unerwünschte Ereignisse (n=18) Verstorben (n=2)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	30-Tägige Nachbeobachtungsphase Keine weiteren Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Kerwin 2012 GLOW 2

Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sharafkhaneh 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Sharafkhaneh 2012
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich des Effekts zweier Dosen der Kombinationstherapie Budesonid/Formoterol gegenüber Monotherapie mit Formoterol auf COPD-Exazerbationen</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Budesonid/Formoterol gegenüber der Monotherapie mit Formoterol</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 12-monatige, doppelblinde, multizentrische Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren • Klinisch diagnostizierte COPD (mindestens 2 Jahre zuvor) • ≥ 1 COPD-Exazerbation, die innerhalb von 1-12 Monaten vor Screening (Visite 1) mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurde • Dokumentierte Verschreibung eines kurzwirksamen, inhalativen Bronchodilatators als Notfallmedikation • $FEV_1 \leq 50\%$ und $FEV_1/FVC < 70\%$ des Sollwertes (vor Inhalation eines Bronchodilatators) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma-Erkrankung und allergische Rhinitis nach dem 18. Lebensjahr • Aktuelle, frühere (innerhalb der vorausgegangenen 60 Tage) oder geplante Teilnahme an einem COPD-Rehabilitationsprogramm • Orale Einnahme von Kortikosteroiden • Auftreten einer COPD-Exazerbation oder einer anderen wichtigen medizinischen Diagnose zwischen Screening und Randomisierung

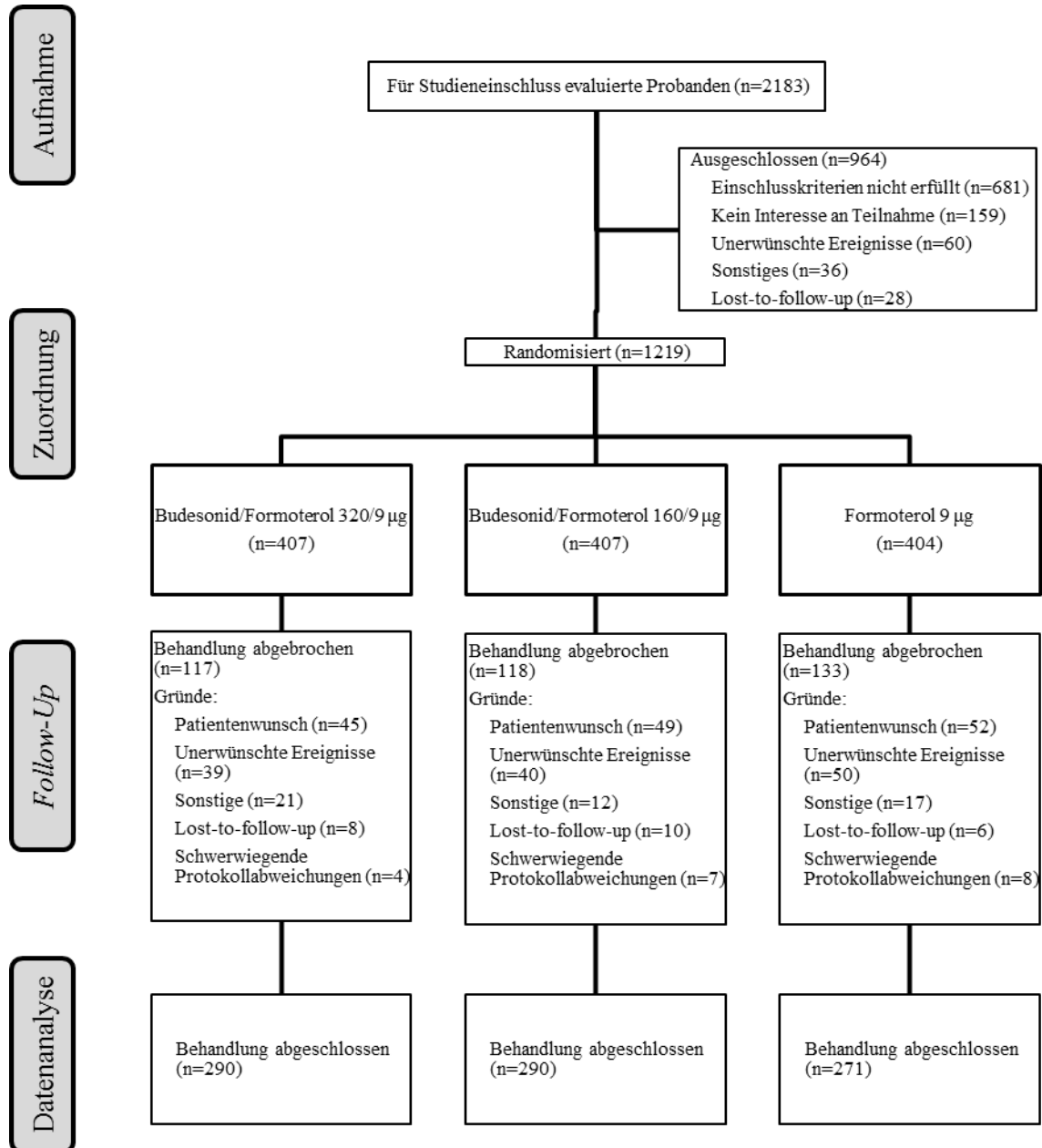
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Sharafkhaneh 2012
		(Visiten 1-3)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 180 Studienzentren, davon 106 in den USA, 53 in Zentral- und Südamerika und 21 in Südafrika Sponsor: AstraZeneca LP
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Inhalation mit Budesonid/Formoterol 320/9 µg (2x 160/4,5 µg) zweimal täglich mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI) Gruppe 2: Inhalation mit Budesonid/Formoterol 160/9 µg (2x 80/4,5 µg) zweimal täglich mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI) Gruppe 3: Inhalation mit Formoterol 9 µg (2x 4,5 µg) zweimal täglich mithilfe eines Trockenpulverinhalator (DPI)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl von COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr) Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • FEV₁ vor der Behandlung • FVC • Morgend- und abendlicher Peak-Flow • Elektronisches Patiententagebuch (Husten- und Sputumscore, Dyspnoe (laut <i>Breathlessness Diary</i>), nächtliches Aufwachen durch COPD-Symptome, Einnahme von Notfallmedikation, medikamenteneinnahmefreie Tage) • BODE-Index • SGRQ-Gesamtscore • Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen/-leistungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 1200 Patienten im Verhältnis von 1:1:1 vor, um mit einer statistische Power von mind. 90 % eine Exazerbationsreduktion von 1,07 zu 0,74 zu erreichen.
7b	Falls notwendig,	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Sharafkhaneh 2012
	Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuordnungsliste; anschließende sequentielle Zuordnung mithilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Zuteilung der Behandlungsgruppennummer per interaktivem Sprachdialogsystem
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?	Computergenerierte Zuordnungsliste. Zuteilung der Behandlungsgruppennummer per interaktivem Sprachdialogsystem
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) und b) verblindet c) nicht verblindet Die Behandlung erfolgte verblindet, da alle Behandlungssets mit Medikamenten-Dummies geliefert wurden (Doppel-Dummy-Design).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	All Behandlungssets wurden mit Medikamenten-Dummies geliefert (Doppel-Dummy-Design). Sowohl Budesonid/Formoterol 320/9 µg als auch Budesonid/Formoterol 160/9 µg wurden mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der durchschnittlichen COPD-Exazerbationen: Poisson-Regression, adjustiert nach Gruppengröße, Land und Überstreuung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Sharafkhaneh 2012
		<ul style="list-style-type: none"> • Rate an COPD-Exazerbationen pro Jahr: Deskriptive Auswertung • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation: Kaplan-Meier, Vergleich per Log-Rank-Test. Cox-Regression zum Vergleich der Hazard-Rate • Lungenfunktionsparameter und Tagebuchvariablen wurden als durchschnittliche Veränderung vom Baseline-Wert zum Durchschnittswert mithilfe eines ANCOVA-Modells, adjustiert nach Behandlung, Land und Baseline-Wert analysiert • BODE-Index, SGRQ, Labordaten, 12-Kanal-EKG und Vitalwerte: ANCOVA-Modells, adjustiert nach Behandlung, Land und Baseline-Wert • Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen/-leistungen wurden als durchschnittliche Anzahl von Ereignissen pro Patientenbehandlungs-jahr entsprechend der Methoden zu COPD-Exazerbationen analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>Budesonid/Formoterol 320/9 µg: 407 Budesonid/Formoterol 160/9 µg: 408 Formoterol: 404</p> <p>b) Keine Angaben. Patienten, die die Studie bis zum letzten Messzeitraum abgeschlossen haben Budesonide/Formoterol 320/9 µg: 290 Budesonide/Formoterol 160/9 µg: 290 Formoterol: 271</p> <p>c) Budesonide/Formoterol 320/9 µg: 404 Budesonide/Formoterol 160/9 µg: 403 Formoterol: 403</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Budesonide/Formoterol 320/9 µg Behandlung abgebrochen (n=117) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=39) Patientenwunsch (n=45) Sonstige (n=21) Lost-to-follow-up (n=8)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Sharafkhaneh 2012
		<p>Schwerwiegende Protokollabweichungen (n=4)</p> <p>Gruppe 2: Budesonid/Formoterol 160/9 µg Behandlung abgebrochen (n=118) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=40) Patientenwunsch (n=49) Sonstige (n=12) Lost-to-follow-up (n=10) Schwerwiegende Protokollabweichungen (n=7)</p> <p>Gruppe 3:Formoterol 9 µg (2x 4,5 µg) Behandlung abgebrochen (n=133) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=50) Patientenwunsch (n=52) Sonstige (n=17) Lost-to-follow-up (n=6) Schwerwiegende Protokollabweichungen (n=8)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Januar 2007 – August 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Sharafkhaneh 2012

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tashkin 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <p>Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Mometasonfuroat und Formoterol (MF/F) gegenüber einer Monotherapie mit Mometasonfuroat, Formoterol oder Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen</p> <p>Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Formoterol oder Mometasonfuroat gegenüber Placebo in einem Zeitraum von 52 Wochen.</p> <p>Hypothese:</p> <p>Überlegenheit von MF/F gegenüber einer Monotherapie aus Mometasonfuroat oder Formoterol oder Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Sicherheits-/Wirksamkeitsstudie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate bis schwerwiegende COPD (basierend auf präbronchodilatatorischem FEV₁/FVC ≤ 70 %) • Männer oder postmenopausale Frauen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter mit negativem Serum-Schwangerschaftstest, die gängige Verhütungsmittel verwenden • Postbronchodilatatorisches FEV₁ ≤ 60 % und ≥ 25 % des Sollwertes • COPD-Symptome von mind. 24 Monaten • Raucher und Ex-Raucher mit einer Raucheranamnese von ≥ 10 Packungsjahren • Einnahme von ausschließlich Albuterol/Salbutamol zur Linderung der Symptome für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung • Keine Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) bzw. Thorax-Röntgenbild während des ersten Screenings sowie innerhalb von 30 Tagen davor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
		<ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung auf Verzicht der parenteralen oder oralen Einnahme von Steroiden, Anticholinergika und Antibiotika mindestens 4 Wochen vor dem ersten Screening <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen oder stillende Mütter • Visuell sichtbar behandelte bzw. nichtbehandelte oropharyngeale Candidose zu Studienbeginn • Renale, hepatische, kardiovaskuläre, metabolische, neurologische, ophthalmologische, respiratorische gastrointestinale, zerebrovaskuläre oder andere Erkrankungen, die den Studienverlauf beeinträchtigen könnten; z.B. Hypertonie (Einnahme von Betablockern), akute Hepatitis, koronare Herzkrankheit, Arrhythmien, signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls (> 500 ms), Herzinfarkt, schwerwiegende rheumatoide Arthritis, chronisches Offenwinkelglaukom, subkapsulärer Katarakt, AIDS oder andere Erkrankungen, die die respiratorische Funktion einschränken, wie z.B. Asthma, Bronchiektasie oder zystische Fibrose • Überempfindlichkeit gegenüber Glucokortikosteroiden, Beta-2-Agonisten oder der Studienmedikation • Einnahme illegaler Substanzen • HIV-positiv • Unfähigkeit zur Einnahme oraler Inhalationspulver • Einnahme ausgeschlossener Medikation vor dem ersten Screening • Teilnahme an der gleichen Studie in einem anderen Forschungszentrum bzw. an anderen Studien während der Studienlaufzeit • Keine mehrfache Randomisierung innerhalb der Studie • Kein direkter Bezug zur Studienverwaltung • Vorherige Teilnahme an einem MF/F-Experiment • Bestehende Asthma-Erkrankung • Eosinophilenzahl $\geq 0.57 \times 10^3 / \mu\text{l}$ • Lungenkrebs • Zunahme des absoluten Lungenvolumens von ≥ 400 ml beim Screening oder vor der Baseline innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Albuterol/Salbutamol (Gesamtdosis 360 – 400 μg) oder 2,5 mg Albuterol/Salbutamol in zerstäubter Form • Lobektomie, Pneumonektomie oder operativen Lungenvolumenreduktion • Langzeitsauerstofftherapie >15 Stunden/Tag • Medizinischer Eingriff aufgrund von COPD-Exazerbationen innerhalb von 4 Monaten vor der Randomisierung • Einnahme von Betablockern oder anderen ausgeschlossenen Arzneimitteln (z.B. kurzwirksame Beta-Agonisten (SABA)/kurzwirksame Anticholinergika) als Notfallmedikation • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Beidseitige Kataraktextraktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
		<ul style="list-style-type: none"> • Früherer oder akuter Augeninnendruck von ≥ 22 mmHg, Glaukom und/oder subkapsulärer Katarakt • Penetrierende Traumaverletzung in beiden Augen • Eine oder mehr der folgenden <i>Lens Opacities Classification System</i> (LOCS) III-Einstufungen beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>nuclear opalescence</i> (NO): ≥ 3.0 ○ <i>nuclear color</i> (NC): ≥ 3.0, ○ <i>cortical cataract</i> (C): ≥ 2.0, ○ <i>posterior subcapsular</i> (P): ≥ 0.5.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 131 Zentren in Nordamerika, Südamerika, Asien, Afrika und Europa</p> <p>Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: MF/F (200/10 mcg), Inhalation zweimal täglich mithilfe eines Dosieraerosols (MDI), für 52 Wochen</p> <p>Gruppe 2: MF/F (400/10 mcg), Inhalation zweimal täglich mithilfe eines Dosieraerosols (MDI), für 52 Wochen</p> <p>Gruppe 3: MF (400 mcg), Inhalation zweimal täglich mithilfe eines Dosieraerosols (MDI), für 52 Wochen</p> <p>Gruppe 4: F (10 mcg), Inhalation zweimal täglich mithilfe eines Dosieraerosols (MDI), für 52 Wochen</p> <p>Gruppe 5: Placebo (10 mcg), Inhalation zweimal täglich mithilfe eines Dosieraerosols (MDI), für 26 Wochen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber der Baseline des FEV₁ AUC_{0-12h} (gemessen zwischen 0 und 12 Stunden) in Woche 13 • Veränderung gegenüber der Baseline beim morgendlichen Ausgangs-FEV₁ in Woche 13 vor der Verabreichung des Medikaments <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Gesamtscore in Woche 26 im Vergleich zur Baseline • Anteil an Patienten ohne COPD-bedingtes nächtliches Erwachen in Woche 26 im Vergleich zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit teilweise stabiler COPD in Woche 26 Anzahl der Patienten mit milder, moderater oder schwerwiegender COPD-Exazerbation in Woche 26 Veränderung der Anzahl Symptom-freier Nächte Zeit bis zur ersten milden, moderaten oder schweren COPD-Exazerbation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommenen Standardabweichung von $3,61 \times$ Stunde wurde eine Gesamtzahl von 200 Patienten pro Behandlungsgruppe als ausreichend beurteilt, um eine Differenz von $1,21 \times$ Stunde der Veränderung gegenüber der Baseline des $FEV_1 AUC_{0-12h}$ zwischen den zwei Behandlungsgruppen (MF/F 400/10 mcg und MF 400 mcg) mit einer Power von mindestens 91 % auf einem Signifikanzniveau von 5 % (Alpha, zweiseitig) festzustellen. Das Alpha-Level wurde adjustiert, um eine nominale Reduktion von 0,1 % zuzulassen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	SAS wurde verwendet um eine computergenerierte Randomisierungssequenz zu erstellen, wobei die Randomisierung nach Raucherstatus stratifiziert wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es handelte sich um eine Blockrandomisierung. Die Randomisierung wurde nach Raucherstratus stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Ein interaktives Sprachdialogsystem wies die Patienten den Behandlungsarmen zu.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In allen Behandlungsarmen wurde ein Dosieraerosol (MDI) verwendet um die Studienmedikationen zu verabreichen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Die primären Endpunkte mussten signifikant sein, damit weitere Analysen durchgeführt wurden. Der Beitrag von MF zu der Wirkung der Kombinationstherapie MF/F wurde durch die Analyse von Patienten ermittelt, deren morgendliche FEV₁-Messungen vor der Behandlung in dem im Protokoll beschriebenen Zeitraum ermittelt wurden. Dabei wurden aktuelle Talspiegel- FEV₁-Werte herangezogen. In einer zweiten Analyse nach der Beendigung der Datenerhebung wurden FEV₁-Messungen eines jeden Patienten, die ≥ 2 Tage nach der letzten Behandlungsdosis durchgeführt wurden, ausgeschlossen und der morgendliche FEV₁ vor der Behandlung wurde neu berechnet, indem die letzte im Protokoll beschriebene verbliebene Evaluation verwendet wurde. Für die Auswertung der primären Endpunkte wurde eine ANCOVA verwendet, die Behandlung, Land, Rauchstatus und Baseline als Kovariaten enthält. Zusätzlich wurde eine ANOVA mit Behandlung, Land und Raucherstatus als Kovariaten durchgeführt, um die Ergebnisse der ANCOVA zu validieren.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die ersten zwei sekundären Hauptendpunkte wurden mittels derselben statistischen Methoden analysiert wie die primären Zielkriterien. Der dritte sekundäre Hauptendpunkt wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, welcher für Raucherstatus adjustiert wurde. Der vierte sekundäre Hauptendpunkt wurden anhand des Log-Rank-Tests auf Gleichheit der Überlebenskurven analysiert. Kaplan-Meier-Graphen wurden herangezogen, um diese Behandlungsunterschiede darzustellen. Zudem wurde der Effekt des Raucherstatus auf die Überlebenskurven getestet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		

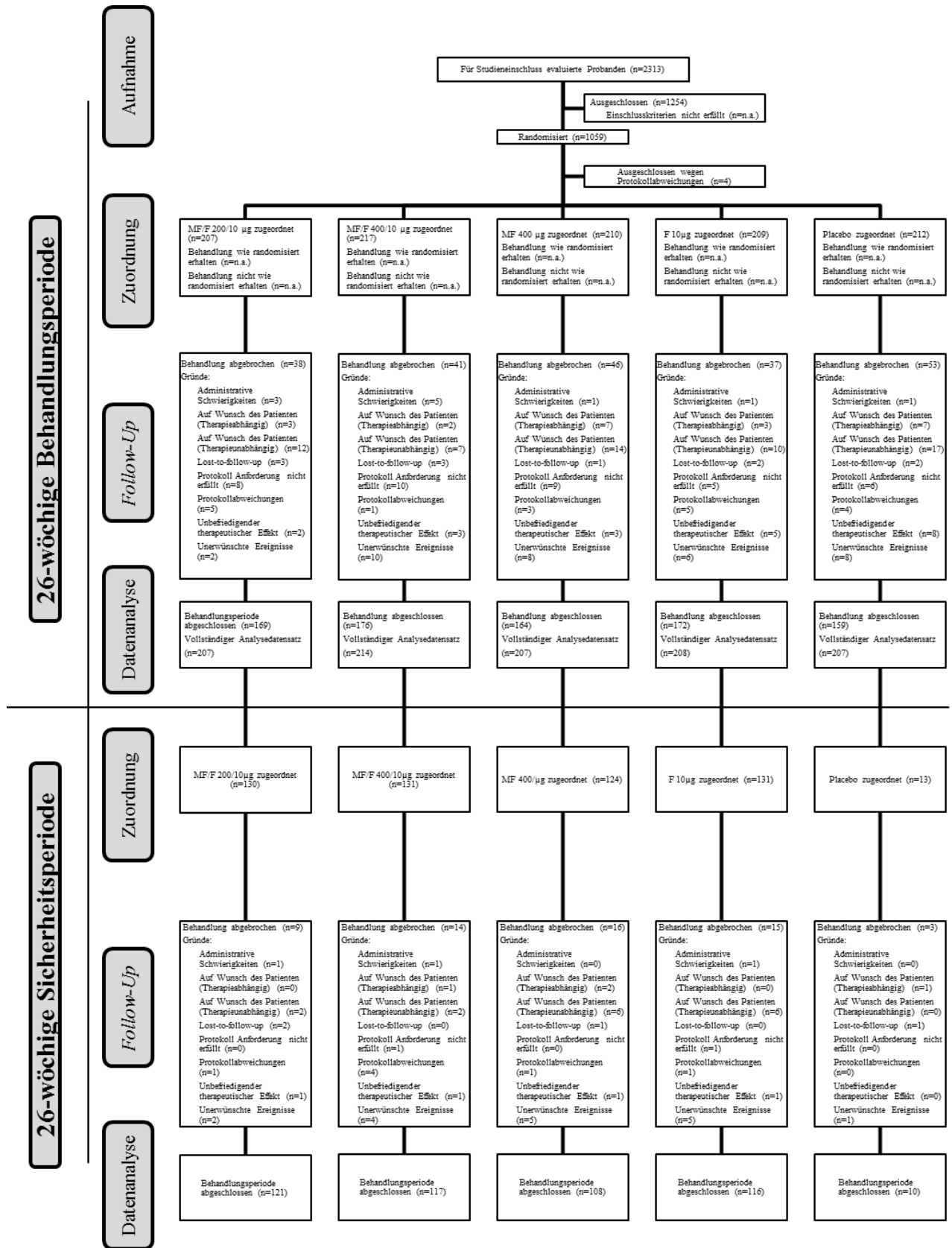
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>MF/F 200/10 mcg: 207 MF/F 400/10 mcg: 217 MF 400 mcg: 210 F 10 mcg: 209 Placebo:212</p> <p>b)</p> <p>MF/F 200/10 mcg: Keine Angaben MF/F 400/10 mcg: Keine Angaben MF 400 mcg: Keine Angaben F 10 mcg: Keine Angaben Placebo: Keine Angaben</p> <p>c)</p> <p>MF/F 200/10 mcg: 207 MF/F 400/10 mcg: 214 MF 400 mcg: 207 F 10 mcg:208 Placebo: 207</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Erste 26-wöchige Behandlungsperiode:</p> <p>Gruppe 1: MF/F 200/10 mcg Behandlung abgebrochen (n=38) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=3) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=3) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=12) Lost-to-follow-up (n=3) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=8) Protokollabweichungen (n=15) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Unerwünschte Ereignisse (n=2)</p> <p>Gruppe 2: MF/F 400/10 mcg Behandlung abgebrochen (n=41) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=5) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=2) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=7)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
		<p>Lost-to-follow-up (n=3) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=10) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=10)</p> <p>Gruppe 3: MF 400 mcg Behandlung abgebrochen (n=46) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=7) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=14) Lost-to-follow-up (n=1) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=9) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=8)</p> <p>Gruppe 4: F 10mcg Behandlung abgebrochen (n=37) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=37) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=3) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=10) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=5) Protokollabweichungen (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5) Unerwünschte Ereignisse (n=6)</p> <p>Gruppe 5: Placebo Behandlung abgebrochen (n=53) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=7) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=17) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=6) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8) Unerwünschte Ereignisse (n=8)</p> <p>Zweite 26-wöchige Behandlungsperiode: Gruppe 1: MF/F 200/10 mcg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
		<p>Behandlung abgebrochen (n=9) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=0) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=2) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=0) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=2)</p> <p>Gruppe 2: MF/F 400/10 mcg Behandlung abgebrochen (n=14) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=1) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=2) Lost-to-follow-up (n=0) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=1) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=4)</p> <p>Gruppe 3: MF 400 mcg Behandlung abgebrochen (n=16) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=0) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=2) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=6) Lost-to-follow-up (n=1) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=0) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=5)</p> <p>Gruppe 4: F 10mcg Behandlung abgebrochen (n=15) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=0) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=6) Lost-to-follow-up (n=0) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=1) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2012
		Unerwünschte Ereignisse (n=5) Gruppe 5: Placebo Behandlung abgebrochen (n=3) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=0) Wunsch des Patienten (therapieabhängig) (n=1) Wunsch des Patienten (therapieunabhängig) (n=0) Lost-to-follow-up (n=1) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=0) Protokollabweichungen (n=0) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=0) Unerwünschte Ereignisse (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2006 – Juli 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Tashkin 2012

Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vogelmeier 2012
ILLUMINATE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich QCA149 (Kombinationspräparat aus Indacaterol/Glycopyrroniumbromid) im Vergleich mit SFC (Salmeterol/Fluticason) zweimal täglich (BID) über einen Zeitraum von 26 Wochen bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von einmal täglich QVA149 gegenüber SFC BID</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren, welche vor Studienbeginn eine Einverständniserklärung unterzeichnet hatten • Patienten mit moderater bis schwerer COPD (Stufe II oder III nach GOLD-Kriterien) • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahren (20 Zigaretten am Tag für 10 Jahre bzw. 10 Zigaretten am Tag für 20 Jahre, etc.) • Postbronchodilatatorisches $FEV_1 \geq 40\%$ und $< 80\%$ des Sollwertes • Postbronchodilatatorisches $FEV_1/FVC < 0,7$ an Visite 2 (Tag -14) • Symptomatische COPD-Patienten (basierend auf Einträgen in einem elektronischen Tagebuch zwischen Visite 2 (Tag -14) und 3 (Tag 1)) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen oder stillende Mütter (Nachweis der Schwangerschaft mithilfe eines Schwangerschaftstests) • Gebärfähige Frauen (nicht menopausal; keine Einnahme von Verhütungsmitteln)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
		<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit/Kontraindikation gegenüber folgenden inhalativen Medikamenten, Medikamenten ähnlicher Wirkstoffgruppen bzw. deren Hilfsstoffe: Anticholinergika, lang- und kurzwirksame Beta-2-Agonisten, sympathomimetische Amine, Laktose oder andere Hilfsstoffe • Long-QT-Syndrom bzw. verlängertem QTc-Intervall (> 450 ms) bei Visite 2 (Tag -14; Fridericia-Methode) • Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) an Visite 2, die nach Einschätzung des Prüfarztes den korrekten Ablauf der Studie gefährden konnten • Unkontrollierte Typ-1- oder Typ-2-Diabetes-Erkrankung • Keine zufriedenstellenden spirometrischen Ergebnisse an Visite 2 gemäß den Kriterien der <i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i> (ATS/ERS) • Engwinkelglaukom, symptomatische Prostatahyperplasie, Blase-Hals-Obstruktion, mittelschwere bis schwere Niederfunktionsstörung oder Harnverhalt und transurethrale Resektion der Prostata • Behandelte bzw. unbehandelte maligne Erkrankung eines Organsystems (einschließlich Lungenkrebs) innerhalb der letzten 5 Jahre mit oder ohne Lokalrezidiv oder Metastasen (mit Ausnahme von lokalem basalen Zellkarzinom der Haut) • Klinisch relevante Laborauffälligkeiten bzw. klinisch signifikante Erkrankungen wie z.B.: instabile ischämische Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV), Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen (ausgeschlossen chronisches Vorhofflimmern), unkontrollierte Hypo- bzw. Hyperthyreose, Hypokaliämie, hyperadrenerger Zustand • Patienten mit jeglichen anderen Erkrankungen, welche das Einhalten des Prüfplanes gefährden könnten • Unfähigkeit, ein elektronisches Patiententagebuch zu führen • Patienten, welche vom Prüfarzt als unzuverlässig bzw. nicht konform eingeschätzt wurden • Tägliche Langzeitsauerstofftherapie aufgrund chronischer Hypoxämie • COPD-Exazerbationen im letzten Jahr (einschließlich Visite 3), die die Einnahme von Antibiotika, systemischen Steroiden (oral/intravenös) oder eine stationäre Behandlung erforderten • Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Visite 1; Patienten, die während der Screening-Periode (bis zu Visite 3) eine Infektionen der oberen bzw. unteren Atemwege entwickelten, wurden nicht zur Studie zugelassen, konnten aber 4 Wochen nach Genesung zum erneuten Screening eingeladen werden) • Begleitende Lungenerkrankung, z.B. aktive pulmonare Tuberkulose (nachgewiesen durch Thorax-Röntgenuntersuchung) oder klinisch signifikanter Bronchiektase, Sarkoidose, interstitieller Lungenfunktionsstörung oder Lungenhochdruck • Lungenlobektomie, operative Lungenvolumenreduktion oder Lungentransplantation • Asthma in der Krankengeschichte (Eosinophilenzahl > 600 mm³)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
		<p>(an Visite 2) oder Einsetzen von Symptomen vor dem 40. Lebensjahr</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Asthma, aber mit einer Eosinophilenzahl > 600 mm³ an Visite 2 • Allergische Rhinitis, die die periodische Einnahme von H₁-Antagonisten oder intranasalen Kortikosteroiden erforderte (Einnahme einer stabilen Dosis war erlaubt) • Atopische Ekzeme, hoher Immunglobulin E (IgE)-Wert oder positiver Prick-Hauttest innerhalb der letzten 5 Jahre • Alpha-1-Trypsin-Mangel • Teilnahme an der aktiven Phase eines beaufsichtigten pulmonalen Rehabilitationsprogramms
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studiendesign:</p> <p>93 Studienzentren in 10 Ländern , darunter Belgien (6), Estland (2), Deutschland (38), Ungarn (9), Korea (7), Litauen (6), Luxemburg (1), Norwegen (5), Spanien (5) und Tschechien (7).</p> <p>Sponsor:</p> <p>Novartis Pharma AG</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalative Einnahme von QVA149 (Indacaterol 110 µg/Glycopyrroniumbromid 50 µg) einmal täglich (morgens, 8:00-10:00) mithilfe eines Einmaldosis-Trockenpulverinhalator (Breezhaler[®], Novartis Pharma AG, Stein, Switzerland) • Inhalative Einnahme von Placebo als SFC-Ersatz BID (morgens 8:00-10:00, abends 12 Stunden nach Einnahme der Morgendosis) mithilfe eines Mehrdosen-Trockenpulverinhalator (Accuhaler[®], Glaxo Operations UK, Ware, UK) <p>Gruppe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalative Einnahme von SFC (Salmeterol 50 µg/Fluticason 500 µg) BID (morgens 8:00-10:00, abends 12 Stunden nach Einnahme der Morgendosis) mithilfe eines Mehrdosen-Trockenpulverinhalator (Accuhaler[®], Glaxo Operations UK, Ware, UK) • Inhalative Einnahme von Placebo als QVA149-Ersatz einmal täglich (morgens, 8:00-10:00) mithilfe eines Einmaldosis-Trockenpulverinhalator (Breezhaler[®], Novartis Pharma AG, Stein, Switzerland)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ AUC_{0-12h} nach 26 Wochen <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ AUC_{0-12h} nach 12 Wochen • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) vor Verabreichung der Dosis • Spitzenspiegel-FEV₁

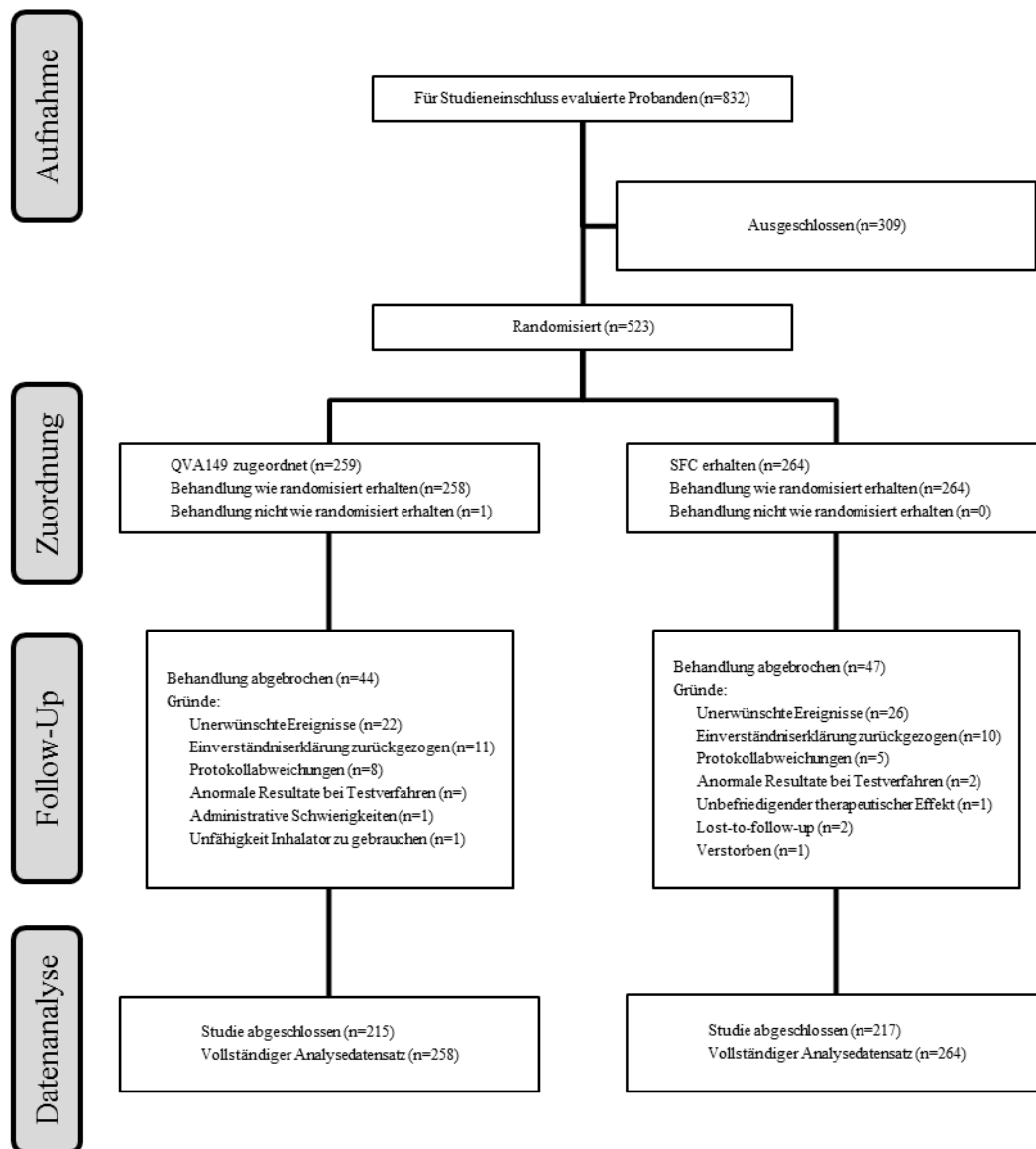
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
	von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ AUC_{0-12h} in Woche 26 für Subgruppen (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COPD-Schweregrad, ICS-Einnahme bei Baseline) • Forcierte Vitalkapazität FVC AUC₀₋₁₂ (-45 min und -15 min vor Einnahme der Dosis; 5 min, 30 min, 1 Std., 2 Std., 4 Std., 8 Std. und 12 Std. nach Einnahme der Dosis) nach 12 Wochen • Forcierte Vitalkapazität FVC AUC₀₋₁₂ (-45 min und -15 min vor Einnahme der Dosis; 5 min, 30 min, 1 Std., 2 Std., 4 Std., 8 Std. und 12 Std. nach Einnahme der Dosis) nach 26 Wochen • TDI-Fokal-Scores nach 12 und 26 Wochen • SGRQ-Gesamtscore (nach 12 und 26 Wochen) • Bedarf an Notfallmedikation (nach 12 und 26 Wochen) • Veränderung der Symptom-Scores gegenüber der Baseline (tägliche morgendliche/abendliche Aufzeichnung in elektronischem Patiententagebuch) • Inspiratorische Kapazität (IC) zu allen Zeitpunkten über einen Zeitraum von 12 Wochen für Subgruppen • Inspiratorische Kapazität (IC) zu allen Zeitpunkten über einen Zeitraum von 26 Wochen für Subgruppen • Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen zu Woche 26
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter Annahme einer Standardabweichung von 200 ml und einer Abbruchrate von 15 % wurde eine Stichprobengröße von 522 Patienten (261 pro Behandlungsgruppe) geschätzt, um einen Unterschied von 60 ml der FEV₁ AUC_{0-12h} in Woche 26 mit einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitig) aufzuzeigen.</p> <p>Die Fallzahlenplanung ergab zudem, dass 200 Patienten (100 pro Behandlungsgruppe) in die ICS-Subgruppe randomisiert werden müssen, um einen Unterschied von 103 ml in der Zielgröße mit einer angenommenen Standardabweichung von 370 ml mit einer Präzision von 95 % KI aufzuzeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten erhielten über ein interaktives Sprachdialogsystem eine Identifikationsnummer, mittels derer sie einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
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	Patienten wurden nach einer bis zu 7-tägigen Wash-out-Periode sowie einer darauffolgenden 14-tägigen Run-in-Periode im Verhältnis 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.
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?	Keine Angaben
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), b) und c) verblindet Doppelblinde-Double-Dummy-Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Daten wurden mithilfe der SAS-Software Version 9.1 analysiert. Die Wirksamkeit der Interventionen wurde auf Basis des gesamten Datensatzes untersucht, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Für den primären Endpunkt, FEV ₁ AUC _{0-12h} , wurde ein Modell mit gemischten Effekten (<i>Mixed-Effects-Model</i>) mit Behandlung als festem Effekt (<i>fixed effect</i>) sowie Baseline-FEV ₁ und FEV ₁ vor bzw. nach der Inhalation mit kurzwirksamem Bronchodilatator als Kovariaten eingesetzt. Das Modell beinhaltet zudem den Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher) zu Studienbeginn, frühere Einnahme von ICS und das Land als feste Effekte sowie Lage des Studienzentrums innerhalb eines Landes als zufälligen Effekt (<i>random effect</i>). Sekundäre Endpunkte wurden mittels desselben Modells analysiert, wobei hierbei die jeweiligen Baseline-Werte anstatt des Baseline FEV ₁ -Wertes als Kovariate eingesetzt wurden. Der Anteil der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
		<p>mindestens einem Punkt im TDI-Fokal-Gesamtscore wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels einer logistischen Regressionsanalyse verglichen.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungen wurde durch den Unterschied zwischen bereinigten Quadratmittelwerten (<i>least square mean</i>), einem Konfidenzintervall von 95 % und zweiseitigen p-Werten ermittelt.</p> <p>Fehlende Werte für FEV₁ AUC_{0-12h} nach 26 Wochen wurden durch nicht-fehlende Werte von Woche 12 ersetzt (LOCF-Methode). Es erfolgte keine Imputation, falls die entsprechenden Daten aus Woche 12 ebenfalls fehlten. Fehlende TDI-Fokal-Score sowie SGRQ-Gesamtscore in Woche 26 wurden ebenfalls mittels der LOCF-Methode ergänzt, wobei Werte nicht mehr als 14 Wochen und Werte innerhalb von 4 Wochen nach Tag 1 nicht weitergetragen wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	FEV ₁ AUC _{0-12h} in Woche 26 wurde für die Subgruppen Alter (< 65 bzw. ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher), Schweregrad der COPD und Einnahme von ICS zu Studienbeginn analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) QVA149: 259 SFC: 264</p> <p>b) QVA149: 258 SFC:264</p> <p>c) QVA149: 258 SFC:264</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: QVA149 Behandlung abgebrochen (n=44) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=22) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=11) Protokollabweichungen (n=8) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=1) Administrative Schwierigkeiten (n=1) Unfähigkeit Inhalator zu gebrauchen (n=1)</p> <p>Gruppe 2: SFC</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vogelmeier 2012 ILLUMINATE
		Behandlung abgebrochen (n=47) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=26) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=10) Protokollabweichungen (n=5) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=2) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Lost-to-follow-up (n=2) Verstorben (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	25. März 2011 – 12. März 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Vogelmeier 2012 ILLUMINATE

Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sicherheit von Indacaterol über einen Zeitraum von 52 Wochen 2) Wirksamkeit von Indacaterol sowie Exazerbationen und Gesundheitsstatus während des Behandlungszeitraums <p>Hypothese: Indacaterol ist verträglich und wirksamer als Placebo über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 26-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie mit anschließender 26-wöchiger Anschlussstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen und Männer im Alter von ≥ 40 Jahren • Einverständniserklärung vor Studienaufnahme • Abschluss von Phase 2 der Ausgangsstudie B2335S (Clinical Trials: NCT00463567) • Moderate bis schwere COPD, diagnostiziert nach GOLD - Kriterien • Raucheranamnese von ≥ 20 Packungsjahren • Nach Verabreichung (30 Minuten) von 400 mcg Salbutamol $FEV_1 < 80\%$ und $\geq 30\%$ des Sollwertes, $FEV_1/FVC < 70\%$ <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung zu unverblindeter Verabreichung von Tiotropiumbromid in der Ausgangsstudie • Teilnahme an Phase 1 der Ausgangsstudie • Behandlungsabbruch in Phase 2, unabhängig der Begründung • Mangelnde Compliance mit grundlegenden Anforderungen des Studienprotokolls und der Studienbedingungen • Begleiterkrankungen, die die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten (siehe Protokoll der Ausgangsstudie)

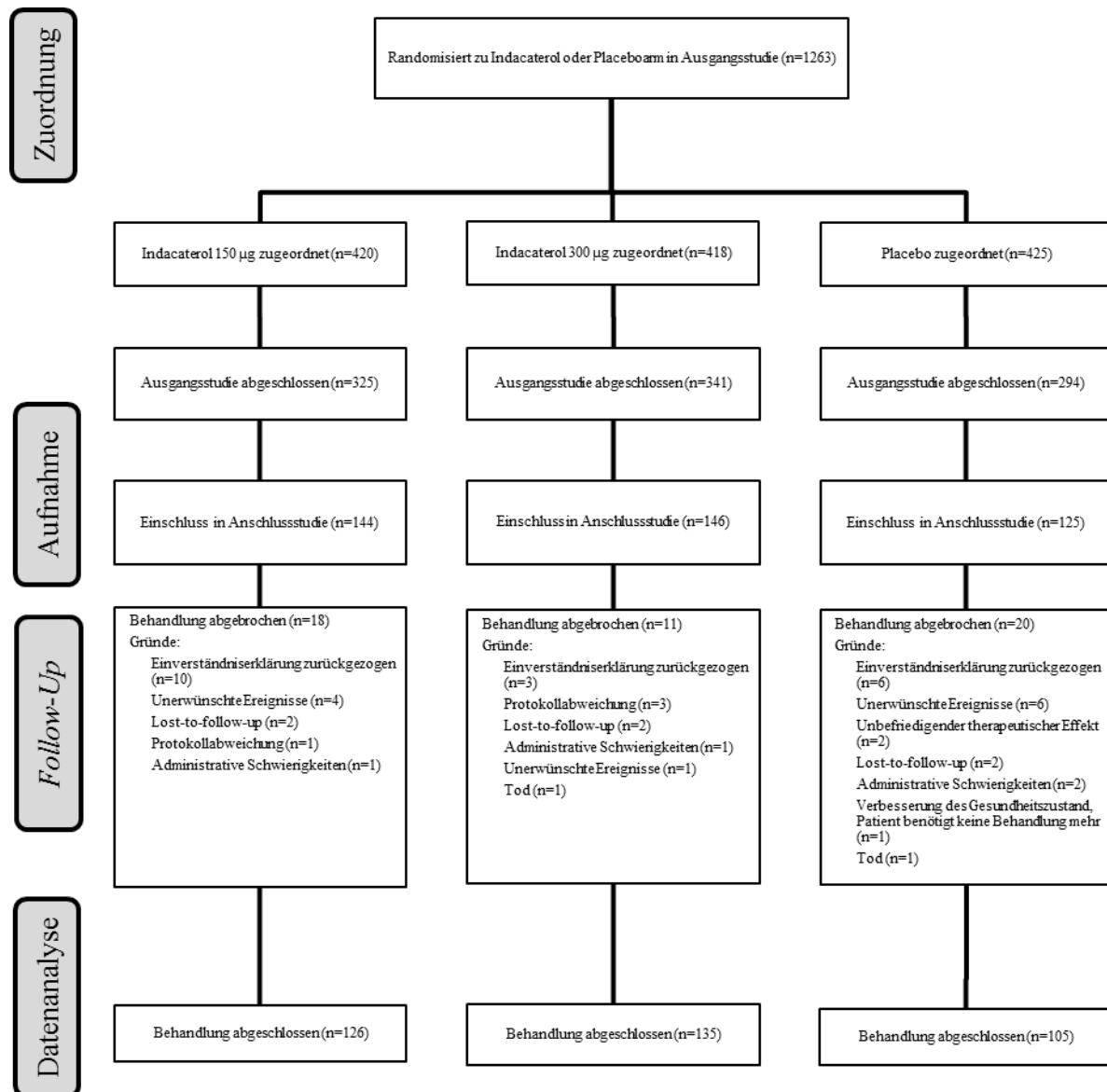
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 191 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa, Indien und der Türkei Sponsor: Novartis Pharma AG
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Indacaterol 150 mcg, Inhalation einmal täglich morgens mithilfe eines Einzeldosis-Pulverinhalators Gruppe 2: Indacaterol 300 mcg, Inhalation einmal täglich morgens mithilfe eines Einzeldosis-Pulverinhalators Gruppe 3: Placebo, Inhalation einmal täglich morgens mithilfe eines Einzeldosis-Pulverinhalators
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit klinisch auffälliger Pulsfrequenz sowie mit neu auftretenden oder verschlechterten klinisch auffälligen Vitalwerten (niedrige und erhöhte Pulsfrequenz) • Anzahl der Patienten mit klinisch auffälligem systolischem Blutdruck sowie mit neu auftretenden oder verschlechterten klinisch auffälligen Vitalwerten (systolischer Blutdruck) • Anzahl der Patienten mit klinisch auffälligem diastolischem Blutdruck sowie mit neu auftretenden oder verschlechterten klinisch auffälligen Vitalwerten (diastolischer Blutdruck) • Anzahl der Patienten mit klinisch auffälligem QT-Intervall sowie mit neu auftretenden oder verschlechterten klinisch auffälligen Vitalwerten (QT-Intervall) • Kalziumgehalt im Blut (mmol/L), eine Stunde nach Inhalation in den Wochen 12, 26, 36, 44 und 52 • Blutzucker (mmol/L), eine Stunde nach Inhalation in den Wochen 12, 26, 36, 44 und 52 Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 52 • COPD-Exazerbationsrate • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • SGRQ-Gesamtscore in Woche 36, 44 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Grundlage der Fallzahlenberechnung ist die 26-wöchige Ausgangsstudie. Unter Annahme eines klinisch relevanten Unterschieds von 55 ml des sekundären Endpunkts der Ausgangsstudie, Talspiegel-FEV ₁ zwischen Indacaterol und Tiotropiumbromid, waren 340 Patienten notwendig, um mindestens 85 % Power für zu erzielen. Unter Berücksichtigung der erwarteten Abbrecherrate betrug die benötigte Fallzahl pro Indacaterol-Arm 400 randomisierte Patienten. Diese Stichprobengröße bot eine Power von fast 100 % für den primären Endpunkt Talspiegel-FEV ₁ (Trough-FEV ₁) zwischen Indacaterol und Placebo (klinisch relevanter Unterschied 120 ml, Standardabweichung 270 ml).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung in der Ausgangsstudie erfolgte durch ein interaktives Sprachdialogsystem. Für die Anschlussstudie erfolgte keine erneute Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In der Ausgangsstudie wurde stratifiziert nach Raucherstatus (Raucher/ Ex-Raucher)
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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,	a), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Interventionen erfolgten über eine Einzeldosis-Pulverinhalation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Sicherheitsvariablen wurden über eine Kovarianzanalyse (gemischtes Modell) analysiert. <i>Fixed effects</i> : Behandlung, Raucherstatus, Land Kovariate: Baseline-Wert, Reversibilität FEV ₁ , Notfallmedikation und SGRQ-Gesamtscores wurden mithilfe eines ähnlichen gemischten Modells analysiert. Wenn angemessen, wurden fehlende Werte imputiert. Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde mit einem Cox-Regressionsmodell, Exazerbationen mit einer Poisson-Regression ohne Imputation analysiert. Es wurde nicht für Multiplizität adjustiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der Ausgangsstudie. Es erfolgte keine Rerandomisierung für die hier beschriebene Anschlussstudie, sondern die Patienten konnten sich zu einer Weiter Teilnahme an der ihnen zugewiesenen Behandlungsgruppe entschließen. a) Indacaterol 150 mcg: 144 Indacaterol 300 mcg: 146 Placebo: 125 b) Indacaterol 150 mcg: 144 Indacaterol 300 mcg: 146 Placebo: 124 c) Indacaterol 150 mcg: 144 Indacaterol 300 mcg: 146 Placebo: 124

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Indacaterol 150 mcg Behandlung abgebrochen (n=18) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=10) Unerwünschte Ereignisse (n=4) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollabweichung (n=1) Administrative Schwierigkeiten (n=1)</p> <p>Gruppe 2: Indacaterol 300 mcg Behandlung abgebrochen (n=11) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=3) Protokollabweichung (n=3) Lost-to-follow-up (n=2) Administrative Schwierigkeiten (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=1) Tod (n=1)</p> <p>Gruppe 3: Placebo Behandlung abgebrochen (n=20) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=6) Unerwünschte Ereignisse (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Lost-to-follow-up (n=2) Administrative Schwierigkeiten (n=2) Verbesserung des Gesundheitszustand, Patient benötigt keine Behandlung mehr (n=1) Tod (n=1)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Mai 2008 – März 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Chapman 2011

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D'Urzo 2011 GLOW 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2011 GLOW 1
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit und Verträglichkeit einer täglichen Dosis NVA237 (50 mcg) gegenüber Placebo Hypothese: Überlegenheit von NVA237 (50 mcg) gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 26-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostizierte moderate oder schwerwiegende COPD • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahren • $FEV_1 \leq 80\%$ und $\geq 30\%$ des Sollwertes (nach Einnahme eines Bronchodilatators) • $FEV_1/FVC \leq 70\%$ des Sollwertes (nach Einnahme eines Bronchodilatators) Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Infektion der unteren Atemwege innerhalb von 6 Wochen vor der ersten Visite • Lungenbegleitkrankheit • Asthma in der Krankengeschichte • Lungenkrebs oder Lungenkrebs in der Krankengeschichte • Kardiovaskuläre Komorbidität in der Krankengeschichte • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in der Krankengeschichte • Teilnahme an der aktiven Phase eines Lungenrehabilitationsprogramm • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika und Tiotropiumbromid
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 97 Zentren in den USA, Kanada, Australien, Japan, der Republik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2011 GLOW 1
		<p>Korea, den Niederlanden, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien und der Türkei</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: NVA237/Glycopyrroniumbromid (50 mcg), Inhalation einmal täglich mit Breezhaler[®] (Novartis Pharma AG) für 26 Wochen</p> <p>Gruppe 2: Placebo, Inhalation einmal täglich mit Breezhaler[®] (Novartis Pharma AG) für 26 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 12 (Durchschnitt berechnet anhand der Daten 23 Stunden und 15 Minuten, und 23 Stunden und 45 Minuten nach der Verabreichung des Medikaments) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Fokal-Score nach Woche 26 • SGRQ-Gesamtscore nach Woche 26 • Inspiratorische Kapazität (IC) am ersten Tag, Woche 12 und Woche 26 • Dauer bis zur ersten moderaten oder schwerwiegenden COPD-Exazerbation (bis Woche 52) • Anzahl der Sprühstöße der Notfallmedikation (Baseline bis Woche 52) • FEV₁ am ersten Tag und in Woche 26 (kontinuierlich gemessen bis 4 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments und 23 Stunden und 15 Minuten und 23 Stunden und 45 Minuten nach Verabreichung des Medikaments) • FVC am ersten Tag und in Woche 26 (kontinuierlich gemessen bis 4 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments, und 23 Stunden und 15 Minuten und 23 Stunden und 45 Minuten nach Verabreichung des Medikaments) • FEV₁AUC_{0-12h} am ersten Tag, Woche 12 und Woche 26 (gemessen zwischen 5 Minuten und 12 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments) • FEV₁AUC_{0-23h} am ersten Tag, Woche 12 und Woche 26 (gemessen zwischen 5 Minuten und 23 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments) • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) und FVC am ersten Tag und in Woche 26. (Durchschnitt berechnet anhand der Daten nach 23 Stunden und 15 Minuten und 23 Stunden und 45 Minuten der Verabreichung des Medikaments) • Veränderung gegenüber der Baseline der durchschnittlichen Herzfrequenz am ersten Tag, Woche 12 und Woche 26

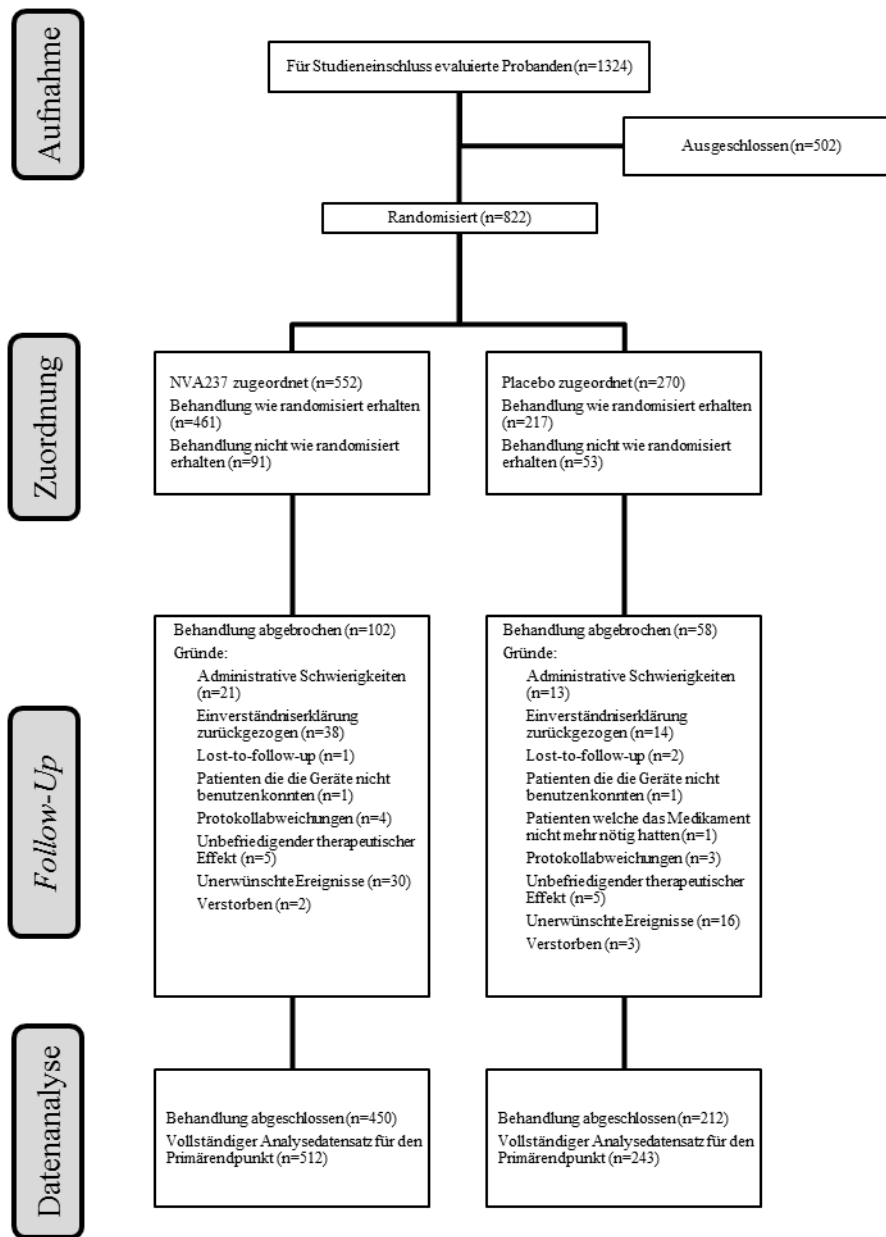
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2011 GLOW 1
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen und Anzahl der Patienten die Verstorben sind, gemessen bis zur Woche 26 und der 30-tägigen Nachbeobachtung. COPD-Exazerbationsrate (moderat, schwer) über einem Zeitraum von 26 Wochen Zeit bis hin zur ersten Exazerbation. Prozentsatz von Tagen, an denen Patienten kein COPD-bedingtes nächtliches Erwachen erlebten, über einem Zeitraum von 26 Wochen Prozentsatz von Tagen ohne Symptome zur Tageszeit über einem Zeitraum von 26 Wochen Mittlerer täglicher Gesamtsymptomscore über einem Zeitraum von 26 Wochen Prozentsatz von Tagen, an denen Patienten alltäglichen Aktivitäten nachgehen konnten über einem Zeitraum von 26 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2011 GLOW 1
	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen (NVA237 und Placebo) wurden mit dem gleichen Inhalator (Breezhaler [®]) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt wurde mittels eines gemischten Modells analysiert. Behandlung wurde als <i>fixed effects</i> und Baseline-FEV₁, Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden und FEV₁-Reversibilität nach Gabe von Ipratropium wurden als Kovariaten in das Modell genommen. Um die Randomisierungssequenz zu berücksichtigen, wurden auch Baseline-Raucherstatus (Raucher/ Ex-Raucher) und Region als <i>fixed effects</i> mit ins Modell genommen. Dabei wurde Zentrum in Region genestet als <i>random effect</i> mit ins Modell genommen. Werte, die innerhalb von 6 Std nach der Einnahme von Notfallmedikation oder 7 Tage nach der Einnahme von systemischen Kortikosteroiden gemessen wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die letzte Messung des Talspiegel- FEV₁ vor der Behandlung wurde im Fall von fehlenden Werten die LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) angewendet. Ebenfalls wurden fehlende Werte des Talspiegel-FEV₁ zu Woche 26 anhand der LOCF-Methode imputiert (Werte wurden nicht länger als 11 Wochen „weitergetragen“).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: TDI-Fokal-Score und SGRQ-Gesamtscore und der Gebrauch von Notfallmedikation wurden entsprechend des primären Endpunkts analysiert, jedoch wurde Baseline-FEV₁ als Kovariate durch Baseline-Dyspnoe-Index, Baseline-SGRQ-Gesamtscore und täglicher Gebrauch von Notfallmedikation ersetzt. Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD-Exazerbation wurde mittels eines Cox-Regressions-Modells analysiert, welches die Variablen Behandlung, Baseline-Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden, Baseline-Symptom-Score (täglich), Anzahl moderater oder schwerer COPD-Exazerbationen ein Jahr vor dem Screening, FEV₁-Reversibilität, Baseline-Raucherstatus und Region enthielt. Patienten, die aus der Studie ausgeschieden und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2011 GLOW 1
		keine moderate oder schwere Exazerbation bekommen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite oder der letzten Dosis (je nachdem, was später war) zensiert. Patienten, die der Studie bis zum Ende erhalten blieben und keine moderate oder schwere Exazerbation bekommen hatten, wurden zum Zeitpunkt der Abschlussvisite zensiert. Die Rate moderater oder schwerer Exazerbationen wurde mittels eines negativen Binomialmodells analysiert. Der primäre, die sekundären Hauptendpunkte und wichtige sekundäre Endpunkte wurden, zur Bewahrung des Alpha-Fehlers von 5 %, auf Basis eines hierarchischen Testverfahrens mit Adjustierung für multiples Testen nach Hochberg analysiert. Sekundäre Hauptendpunkte wurden nur analysiert, falls die primären Analysen nach der Adjustierung nach Hochberg auf einem 5 %-Niveau signifikant waren (und wichtige sekundäre Endpunkte, falls sekundäre Hauptendpunkte signifikant waren). Sonstige sekundäre Endpunkte wurden in dieses Verfahren nicht eingeschlossen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) NVA237: 552 Placebo: 270 b) NVA237: 512 Placebo: 243 c) NVA237: 512 Placebo: 243
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: NVA237 Behandlung abgebrochen (n=102) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=21) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=38) Lost-to-follow-up (n=1) Patienten, die die Geräte nicht benutzen konnten (n=1) Protokollabweichungen (n=4) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5) Unerwünschte Ereignisse (n=30) Verstorben (n=2) Gruppe 2: Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu D'Urzo 2011 GLOW 1
		Behandlung abgebrochen (n=58) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=13) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=14) Lost-to-follow-up (n=2) Patienten, die die Geräte nicht benutzen konnten (n=1) Patienten, welche das Medikament nicht mehr nötig hatten (n=1) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5) Unerwünschte Ereignisse (n=16) Verstorben (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	30-tägige Nachbeobachtungszeit
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: D'Urzo 2011 GLOW 1

Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jones 2011
ACCLAIM/COPD I

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD I
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von täglich 200 µg Acclidiniumbromid mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD Hypothese: Überlegenheit von Acclidiniumbromid gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 3:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit diagnostizierter COPD (nach GOLD-Kriterien) • Postbronchodilatatorisches FEV₁/FVC von ≤ 70 % • Postbronchodilatatorisches FEV₁ < 80 % des Sollwertes • FEV₁ bei Randomisierung zwischen 80% und 120% des postbronchodilatatorischen FEV₁ beim Screening • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahren Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Frühere bzw. aktuelle Asthma-Erkrankung, allergische Rhinitis oder Atopie (Eosinophilenzahl > 600 Zellen/mm³) • Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode • COPD-Exazerbationen innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode • COPD-bedingte stationäre Behandlung innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening • Langzeitsauerstofftherapie • Andere klinisch signifikante Atemwegserkrankungen • Instabile kardiale Erkrankungen

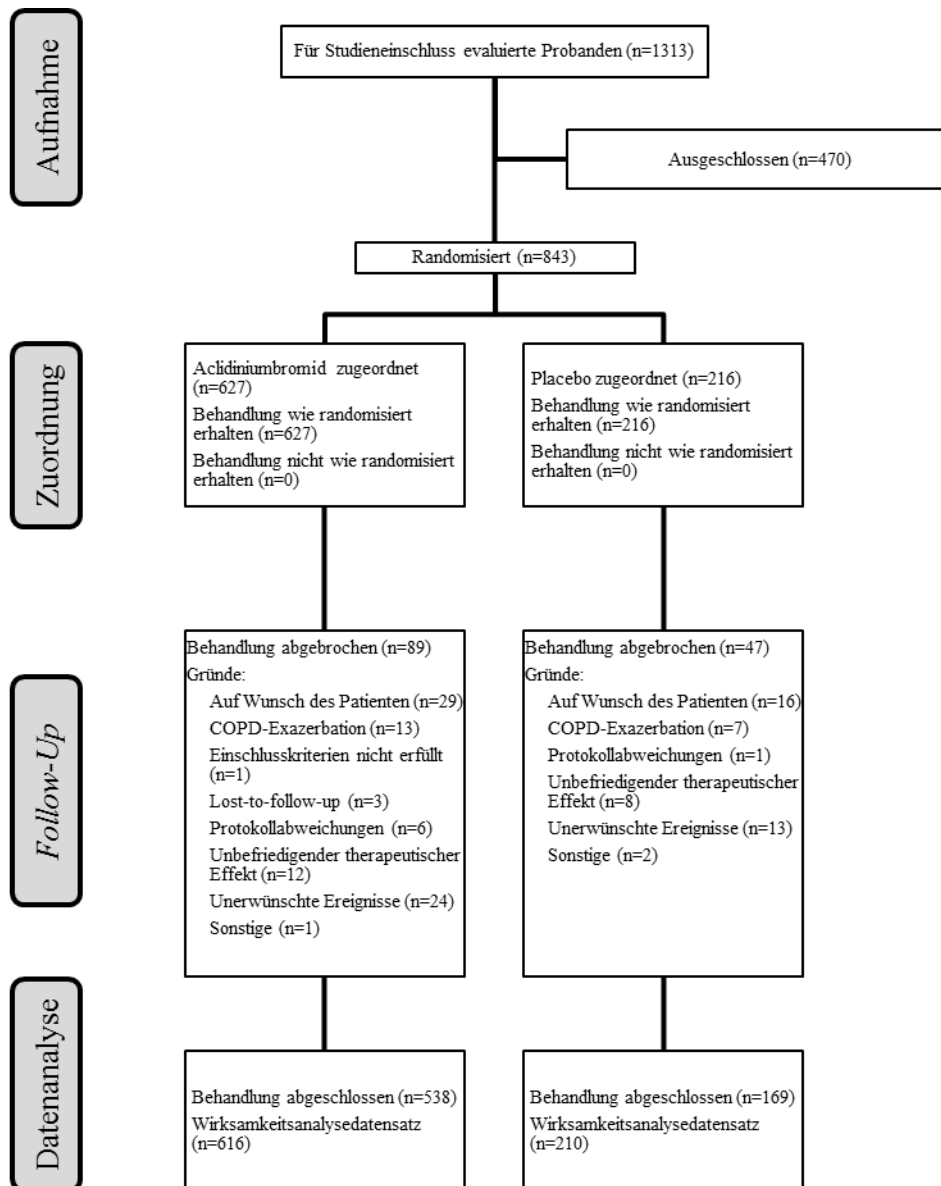
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD I
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation:</p> <p>139 Zentren in Andorra, Österreich, Belgien, Bulgarien, der Tschechischen Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, den Niederlanden, Polen, Rumänien, Russland, Spanien und dem Vereinigten Königreich.</p> <p>Sponsor:</p> <p>Almirall, S.A.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1:</p> <p>Aclidiniumbromid 200 µg, einmal täglich, Inhalation mithilfe des Genuair® (Almirall, S.A., Barcelona, Spanien) Trockenpulverinhalators</p> <p>Gruppe 2:</p> <p>Placebo, mittels des Genuair® (Almirall, S.A., Barcelona, Spanien) Trockenpulverinhalators</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) zu Woche 12 und 28 (Mittelwert der zwei höchsten FEV₁-Werten, welche 23 und 24 Std nach der Inhalation gemessen wurden) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> SGRQ-Gesamtscore SGRQ-Responder (Anzahl der Patienten mit ≥ 4 Einheiten Reduktion des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline) Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD-Exazerbation COPD-Exazerbationsrate Inspiratorische Kapazität (IC) zur Stunde 0,25, 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments) am ersten Tag, und zur Stunde 0, 5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments), in Woche 1, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 44 und 52 FVC zur Stunde 0,25, 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments) am ersten Tag, und zur Stunde 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments), in Woche 1, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 44 und 52 Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) TDI-Fokal-Score
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 310 ml wurde eine Stichprobengröße von 820 (615 für den Aclidiniumbromid-Behandlungsarm und 205 für den Placebo-Behandlungsarm) berechnet, um einen Unterschied von 100 ml des Talspiegel- FEV ₁

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD I
		(Trough-FEV ₁) zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 12 und 28 mit einer Power von mindestens 90 % auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Die Spirometriedaten wurden elektronisch an ein Datenmanagement-Zentrum übermittelt, in dem ein unabhängiger, verblindeter Spirometrieexperte beurteilte, ob die Daten akzeptabel und wiederholbar waren. Dies erfolgte nach den Zulässigkeitskriterien der ATS/ERS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikamente (einschließlich Placebo) wurden mittels des Genuair® Trockenpulverinhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD I
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	FEV ₁ , FVC, IC, PEF und Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline wurden mittels einer Kovarianzanalyse analysiert. Behandlung und Geschlecht wurden als unabhängige Variablen, und Baseline-Werte und Alter als Kovariaten, ins Modell genommen. Dasselbe Modell, jedoch ohne Adjustierung für Alter und Geschlecht, wurde verwendet, um die Veränderung von Atemnot, COPD-Symptomscores und dem Gebrauch täglicher Notfallmedikation im Vergleich zur Baseline zu analysieren. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) imputiert. Der SGRQ-Gesamtscore und der TDI-Fokal-Score wurden mittels logistischer Regression analysiert (mit Adjustierung für Baseline-Werte). Die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD-Exazerbation wurde mittels eines proportionalen Cox-Hazard-Modells analysiert, welches für Alter, Geschlecht und Schwere der COPD zum Zeitpunkt des Screenings adjustiert war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Aclidiniumbromid: 627 Placebo: 216 b) Aclidiniumbromid: 627 Placebo: 216 c) Aclidiniumbromid: 616 Placebo: 210
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Aclidiniumbromid Behandlung abgebrochen (n=89) Gründe: Auf Wunsch des Patienten (n=29) COPD-Exazerbation (n=13) Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=1) Lost-to-follow-up (n=3) Protokollabweichungen (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12) Unerwünschte Ereignisse (n=24) Sonstige (n=1) Gruppe 2: Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD I
		Behandlung abgebrochen (n=47) Gründe: Auf Wunsch des Patienten (n=16) COPD-Exazerbation (n=7) Protokollabweichungen (n=1) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=8) Unerwünschte Ereignisse (n=13) Sonstige (n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	August 2006 – Mai 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Jones 2011 ACCLAIM/COPD I

Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD II
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von täglich 200 µg Acclidiniumbromid mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD Hypothese: Überlegenheit von Acclidiniumbromid gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 3:1 (Acclidiniumbromid:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit diagnostizierter COPD (nach GOLD-Kriterien) • Postbronchodilatatorisches FEV₁/FVC von ≤ 70 % • Postbronchodilatatorisches FEV₁ < 80 % des Sollwertes • FEV₁ bei Randomisierung zwischen 80% und 120% des postbronchodilatatorischen FEV₁ beim Screening • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahren Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Frühere bzw. aktuelle Asthma-Erkrankung, allergische Rhinitis oder Atopie (Eosinophilenzahl > 600 Zellen/mm³) • Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode • COPD-Exazerbationen innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Screening oder während der Run-in-Periode • COPD-bedingte stationäre Behandlung innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening • Langzeitsauerstofftherapie • Andere klinisch signifikante Atemwegserkrankungen • Instabile kardiale Erkrankungen

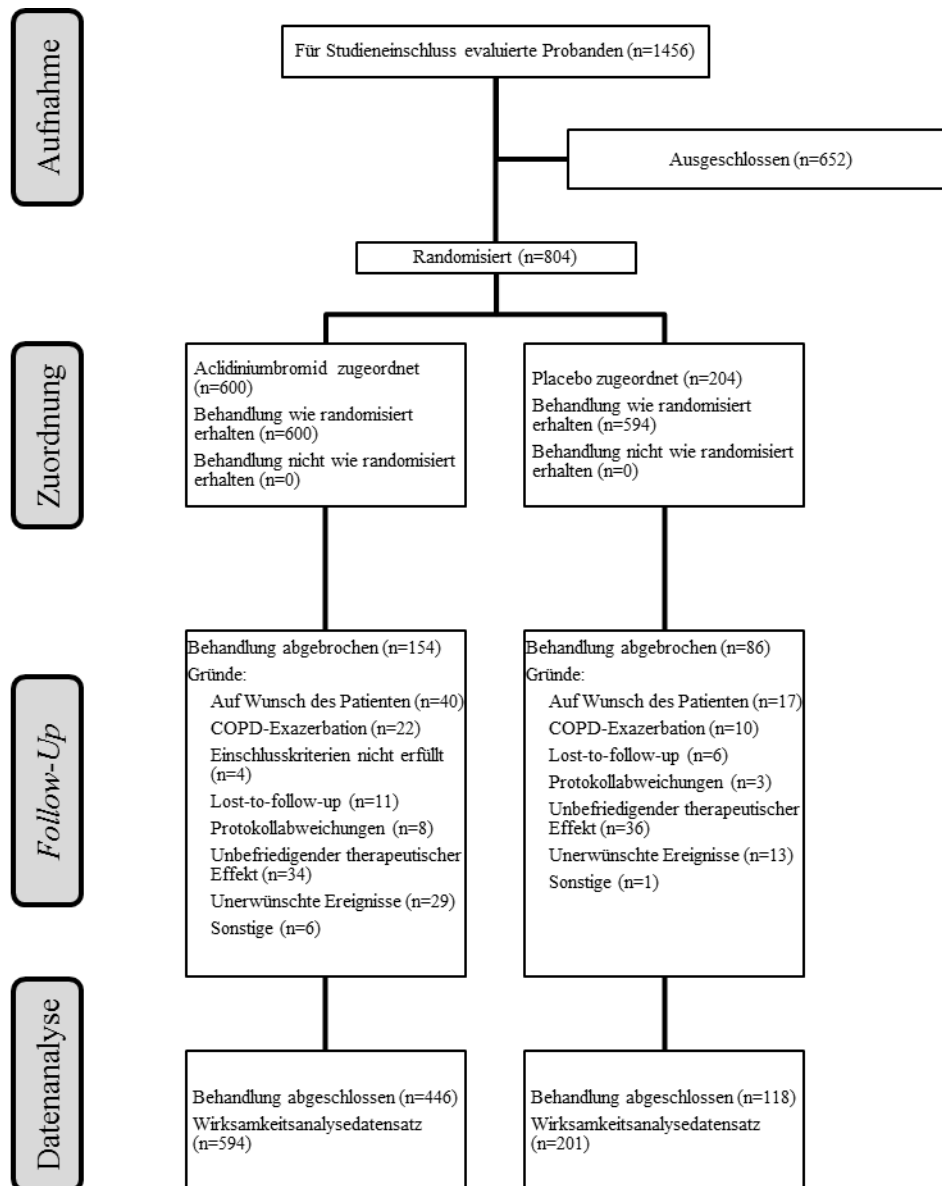
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD II
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 119 Zentren in den USA, Argentinien, Australien, Kanada, Mexico, Neuseeland, und Südafrika Sponsor: Almirall, S.A.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Aclidiniumbromid 200 µg einmal täglich, Inhalation mithilfe des Genuair® (Almirall, S.A., Barcelona, Spanien) Trockenpulverinhalators Gruppe 2: Placebo einmal täglich, Inhalation mithilfe des Genuair® (Almirall, S.A., Barcelona, Spanien) Trockenpulverinhalators
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) zu Woche 12 und 28 (Mittelwert der zwei höchsten FEV₁-Werten, welche 23 und 24 Std nach der Inhalation gemessen wurden) Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> SGRQ-Gesamtscore SGRQ-Responder (Anzahl der Patienten mit ≥ 4 Einheiten Reduktion des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline) Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD-Exazerbation COPD-Exazerbationsrate Inspiratorische Kapazität (IC) zur Stunde 0,25, 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments) am ersten Tag, und zur Stunde 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments), in Woche 1, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 44 und 52 FVC zur Stunde 0,25, 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments) am ersten Tag, und zur Stunde 0,5, 1, 2 und 3 (nach der Verabreichung des Medikaments), in Woche 1, 4, 8, 12, 16, 20, 28, 44 und 52 Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) TDI-Fokal-Score
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 310 ml wurde eines Stichprobengröße von 820 (615 für den Aclidiniumbromid-Behandlungsarm und 205 für den Placebo-Behandlungsarm) berechnet, um einen Unterschied von 100 ml des Talspiegel- FEV ₁ (Trough-FEV ₁) zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 12 und 28 mit einer Power von mindestens 90 % auf einem Signifikanzniveau

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD II
		von 5 % aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Die Spirometriedaten wurden elektronisch an ein Datenmanagement-Zentrum übermittelt, in dem ein unabhängiger, verblindeter Spirometrieexperte beurteilte, ob die Daten akzeptabel und wiederholbar waren. Dies erfolgte nach den Zulässigkeitskriterien der ATS/ERS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikamente (einschließlich Placebo) wurden mittels des Genuair® Trockenpulverinhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	FEV ₁ , FVC, IC, PEF und Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline wurden mittels einer Kovarianzanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD II
	sekundären Zielkriterien	analysiert. Behandlung und Geschlecht wurden als unabhängige Variablen, und Baseline-Werte und Alter als Kovariaten, ins Modell genommen. Dasselbe Modell, jedoch ohne Adjustierung für Alter und Geschlecht, wurde verwendet, um die Veränderung von Atemnot, COPD-Symptomscores und dem Gebrauch täglicher Notfallmedikation im Vergleich zur Baseline zu analysieren. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>) imputiert. Der SGRQ-Gesamtscore und der TDI-Fokal-Score wurden mittels logistischer Regression analysiert (mit Adjustierung für Baseline-Werte). Die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren COPD-Exazerbation wurde mittels eines proportionalen Cox-Hazard-Modells analysiert, welches für Alter, Geschlecht und Schwere der COPD zum Zeitpunkt des Screenings adjustiert war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Aclidiniumbromid: 600 Placebo: 204 b) Aclidiniumbromid: 600 Placebo: 204 c) Aclidiniumbromid: 594 Placebo: 201
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Aclidiniumbromid Behandlung abgebrochen (n=154) Gründe: Auf Wunsch des Patienten (n=40) COPD-Exazerbation (n=22) Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=4) Lost-to-follow-up (n=11) Protokollabweichungen (n=8) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=34) Unerwünschte Ereignisse (n=29) Sonstige (n=6) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=86)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Jones 2011 ACCLAIM/COPD II
		Gründe: Auf Wunsch des Patienten (n=17) COPD-Exazerbation (n=10) Lost-to-follow-up (n=6) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=36) Unerwünschte Ereignisse (n=13) Sonstige (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	August 2006 – Mai 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Jones 2011 ACCLAIM/COPD II

Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2010a (NCT00168831)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168831)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich Tiotropiumbromid 5 µg bzw. 10 µg im Vergleich zu Placebo Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 1-jährige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit diagnostizierter COPD • Stabile, moderate bis schwere Atemwegsobstruktion (präbronchodilatatorisches $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwertes und $FEV_1/FVC \leq 70$ %) • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen signifikanten respiratorischen Erkrankungen • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika oder einem Bestandteil der Respimat[®] Inhalationslösung • Einnahme von Medikamenten, die kontraindiziert gegenüber Anticholinergika sind • Vorherige Anwendung von Spiriva[®] HandiHaler[®] • Regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber • Einnahme oraler Beta-Adrenergika oder langwirksamer Beta-Adrenergika • Signifikanter Alkohol- oder Drogen-/Medikamentenmissbrauch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Zentren in 14 Ländern, darunter Australien, Finnland, Frankreich,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168831)
		<p>Griechenland, Irland, Italien, Kanada, Neuseeland, die Niederlande, Österreich, Russland, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid Respimat[®] Soft-Mist-Inhaler (SMI) 5 µg (2 Sprühstöße mit 2,5 µg Tiotropiumbromid [Tio R5]) einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg (2 Sprühstöße mit 5 µg Tiotropiumbromid [Tio R10]) einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Gruppe 3: Respimat[®] Placebo (2 Sprühstöße der Placebo-Inhalationslösung) einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 48 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 48 (FEV₁ 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis, ausgedrückt als Veränderung gegenüber dem Baseline- FEV₁ vor Verabreichung der Medikation) • SGRQ-Gesamtscore am Ende des 48-wöchigen Behandlungszeitraums • TDI-Fokal-Score nach 49 Behandlungswochen • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl von Exazerbationen pro Patientenjahr (respiratorische unerwünschte Ereignisse mit einer Dauer von ≥ 3 Tagen mit Antibiotika/Kortikosteroid-Therapie)) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC • Peak-Flow-Rate (<i>peak expiratory flow rate</i>, PEFR) • Mittlere wöchentliche Anzahl der Situationen, in denen Bedarfsmedikation angewendet wurde • COPD-Symptom-Scores (Keuchen, Kurzatmigkeit, Husten, Engegefühl im Brustkorb) • <i>Physician's Global Evaluation</i> (PGE) • <i>Patient's Global Rating</i> (PGR) • Detaillierte Informationen zu COPD-Exazerbationen • Exazerbationsbezogene Krankenhausaufenthalte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben

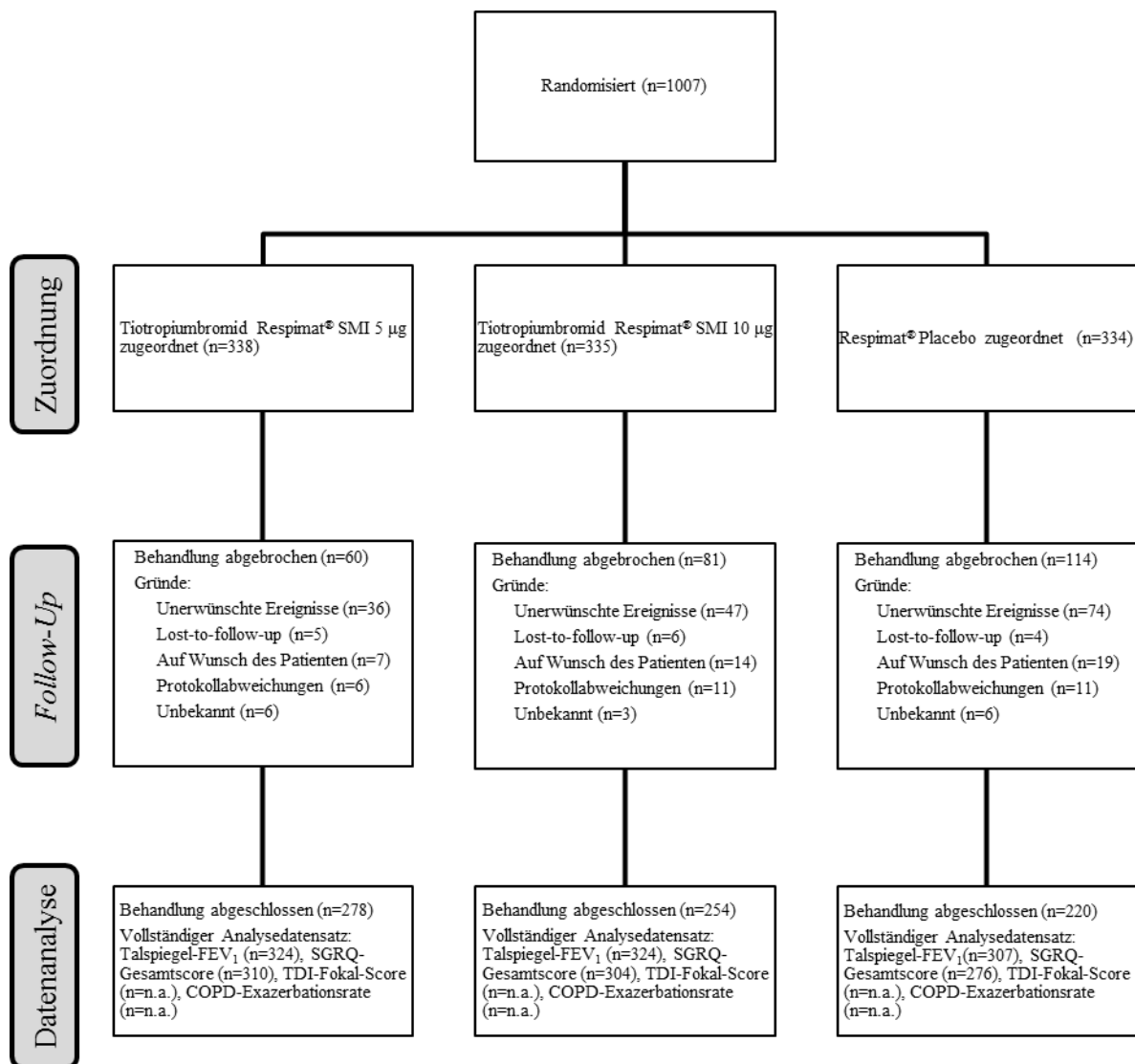
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168831)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie verfügte über ausreichende Aussagekraft um die Differenzen der drei co-primären Endpunkten (Talspiegel-FEV ₁ -Reaktion, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score) zu ermitteln. Allerdings hatten diese keine ausreichende Aussagekraft für Tests auf Differenzen bei Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen. Dies wurde in den Prüfplänen beschrieben. Es wurde ein Stichprobenumfang von 810 Patienten als ausreichend angesehen, um eine Differenz von 0,13 l der mittleren Trough-FEV ₁ -Reaktion auf einem Signifikanzniveau von 5 % zu detektieren. Die Kombinationsanalyse verfügte über eine Aussagekraft von ≥ 95 %, um einen Unterschied von 0,05 l bei der mittleren Trough-FEV ₁ -Reaktion auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen. Die kombinierte Analyse war zudem ausreichend zur Detektion einer Differenz von 0,4 Exazerbationen pro Jahr mit einer Aussagekraft von 76 % (5 %-iges Signifikanzniveau) sowie einer mittleren Differenz beim Mahler TDI-Fokal-Score von 1 Einheit mit einer Aussagekraft von 90 % und einer mittleren Differenz von 4 Einheiten beim SGRQ-Gesamtscore mit einer Aussagekraft von 96 % und einem Signifikanzniveau von 5 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168831)
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle drei Interventionen wurden einmal täglich morgens eingenommen. Die Verabreichung erfolgte mit dem gleichen Inhalator (Respimat® SMI).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Drei der co-primären Endpunkte (Talspiegel-FEV₁-Reaktion, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score nach 48 Wochen) wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit <i>fixed effects</i> analysiert, mit Termen für Raucherstatus zu Studienbeginn, Zentrum und Behandlungsgruppe sowie dem Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>Für paarweise Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurde das LSD-Verfahren (<i>least significant difference procedure</i>) nach Fisher angewendet.</p> <p>Der verbleibende co-primäre Endpunkt COPD-Exazerbationen wurde mittels dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für paarweise Vergleiche beurteilt. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Schätzungen bezüglich der Wahrscheinlichkeit keiner COPD-Exazerbation an einem beliebigen Testtag durchgeführt.</p> <p>Eine gepoolte Analyse wurde für die COPD-Exazerbationen durchgeführt. Paarweise Behandlungsvergleiche der Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation wurden mittels eines Log-Rank-Tests durchgeführt. Ähnliche Analysen wurden in Bezug auf Krankenhausaufenthalte durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse der sekundären Endpunkte (FVC, PGE, PGR, COPD-Symptom-Scores, PEFR und Bedarfsmedikation) wurde ebenfalls ein ANCOVA-Modell verwendet. Auf Basis der PGR-Daten wurde ein Varianzanalysenmodell verwendet, welches Terme für Raucherstatus bei Studieneintritt, Zentrum und Behandlungsgruppe beinhaltete.</p> <p>In die Wirksamkeitsanalysen wurden lediglich Patienten eingeschlossen, für die sowohl Baseline-Daten als auch Daten des Behandlungszeitraumes für mindestens einen primären Endpunkt vorlagen.</p> <p>Randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse aufgenommen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das Talspiegel-FEV ₁ wurden nach 48 Wochen <i>post hoc</i> Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob Patienten, die bei Studienaufnahme inhalative Kortikosteroide eingenommen hatten, ein unterschiedliches Ansprechen gegenüber den Interventionen zeigten als jene Patienten, die keine inhalativen Kortikosteroide einnahmen. Für die Subgruppenanalyse wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168831)
		dasselbe Modell verwendet, welches auch für die Analyse des co-primären Endpunkts Talspiegel-FEV ₁ nach 48 Wochen angewendet wurde.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich: 338 Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich: 335 Respimat[®] Placebo einmal täglich: 334</p> <p>b)</p> <p>Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich: Keine Angaben Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich: Keine Angaben Respimat[®] Placebo einmal täglich: Keine Angaben</p> <p>c)</p> <p>Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich: Talspiegel-FEV₁: 324, SGRQ-Gesamtscore: 310, TDI-Fokal-Score: Keine Angaben, COPD-Exazerbationen: Keine Angaben Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich: Talspiegel-FEV₁: 324, SGRQ-Gesamtscore: 304, TDI-Fokal-Score: Keine Angaben, COPD-Exazerbationen: Keine Angaben Respimat[®] Placebo einmal täglich: Talspiegel-FEV₁: 307, SGRQ-Gesamtscore: 276, TDI-Fokal-Score: Keine Angaben, COPD-Exazerbationen: Keine Angaben</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=60) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=36) Lost-to-follow-up (n=5) Auf Wunsch des Patienten (n=7) Protokollabweichungen (n=6) Unbekannt (n=6)</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=81) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=47) Lost-to-follow-up (n=6) Auf Wunsch des Patienten (n=14) Protokollabweichungen (n=11)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168831)
		Unbekannt (n=3) Gruppe 3: Respimat® Placebo einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=114) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=74) Lost-to-follow-up (n=4) Auf Wunsch des Patienten (n=19) Protokollabweichungen (n=11) Unbekannt (n=6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patientenrekrutierung erfolgte von Februar 2003 bis Juni 2005. Eine zusätzliche retrospektive Studie (#205.392) wurde von März 2007 bis Januar 2008 durchgeführt um Daten aller vorzeitig ausgeschiedenen Patienten während des beabsichtigten Behandlungszeitraums von 48 Wochen zum 30-tägigen Follow-up-Zeitraum zu erfassen. Dies schloss Informationen über den Vitalstatus sowie Veränderungen der Behandlung nach Absetzen der Studienmedikation mit ein.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Bateman 2010a (NCT00168831)

Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2010a (NCT00168844)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168844)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich Tiotropiumbromid 5 µg bzw. 10 µg im Vergleich zu Placebo Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 1-jährige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit diagnostizierter COPD • Stabile, moderate bis schwere Atemwegsobstruktion (präbronchodilatatorisches $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwertes $FEV_1/FVC \leq 70$ %) • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen signifikanten respiratorischen Erkrankungen • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika oder einem Bestandteil der Respimat[®] Inhalationslösung • Einnahme von Medikamenten, die kontraindiziert gegenüber Anticholinergika sind • Vorherige Anwendung von Spiriva[®] HandiHaler[®] • Regelmäßige Sauerstofftherapie tagsüber • Einnahme oraler Beta-Adrenergika oder langwirksamer Beta-Adrenergika • Signifikanter Alkohol- oder Drogen-/Medikamentenmissbrauch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Zentren in 14 Ländern, darunter Australien, Belgien, Deutschland,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168844)
		<p>Frankreich, Griechenland, Kanada, den Niederlanden, Norwegen, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid Respimat[®] Soft-Mist-Inhaler (SMI) 5 µg (2 Sprühstöße mit 2,5 µg Tiotropiumbromid [Tio R5]) einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg (2 Sprühstöße mit 5 µg Tiotropiumbromid [Tio R10]) einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Gruppe 3: Respimat[®] Placebo (2 Sprühstöße der Placebo-Inhalationslösung) einmal täglich morgens über einen Zeitraum von 48 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 48 (FEV₁ 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis, ausgedrückt als Veränderung gegenüber dem Baseline- FEV₁ vor Verabreichung der Medikation) • SGRQ-Gesamtscore am Ende des 48-wöchigen Behandlungszeitraums • TDI-Fokal-Score nach 49 Behandlungswochen • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl von Exazerbationen pro Patientenjahr (respiratorische unerwünschte Ereignisse mit einer Dauer von ≥ 3 Tagen mit Antibiotika/Kortikosteroid-Therapie)) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC • Peak-Flow-Rate (<i>peak expiratory flow rate</i>, PEFr) • Mittlere wöchentliche Anzahl der Situationen, in denen Bedarfsmedikation angewendet wurde • COPD-Symptom-Scores (Keuchen, Kurzatmigkeit, Husten, Engegefühl im Brustkorb) • <i>Physician's Global Evaluation</i> (PGE) • <i>Patient's Global Rating</i> (PGR) • Detaillierte Informationen zu COPD-Exazerbationen • Exazerbationsbezogene Krankenhausaufenthalte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben

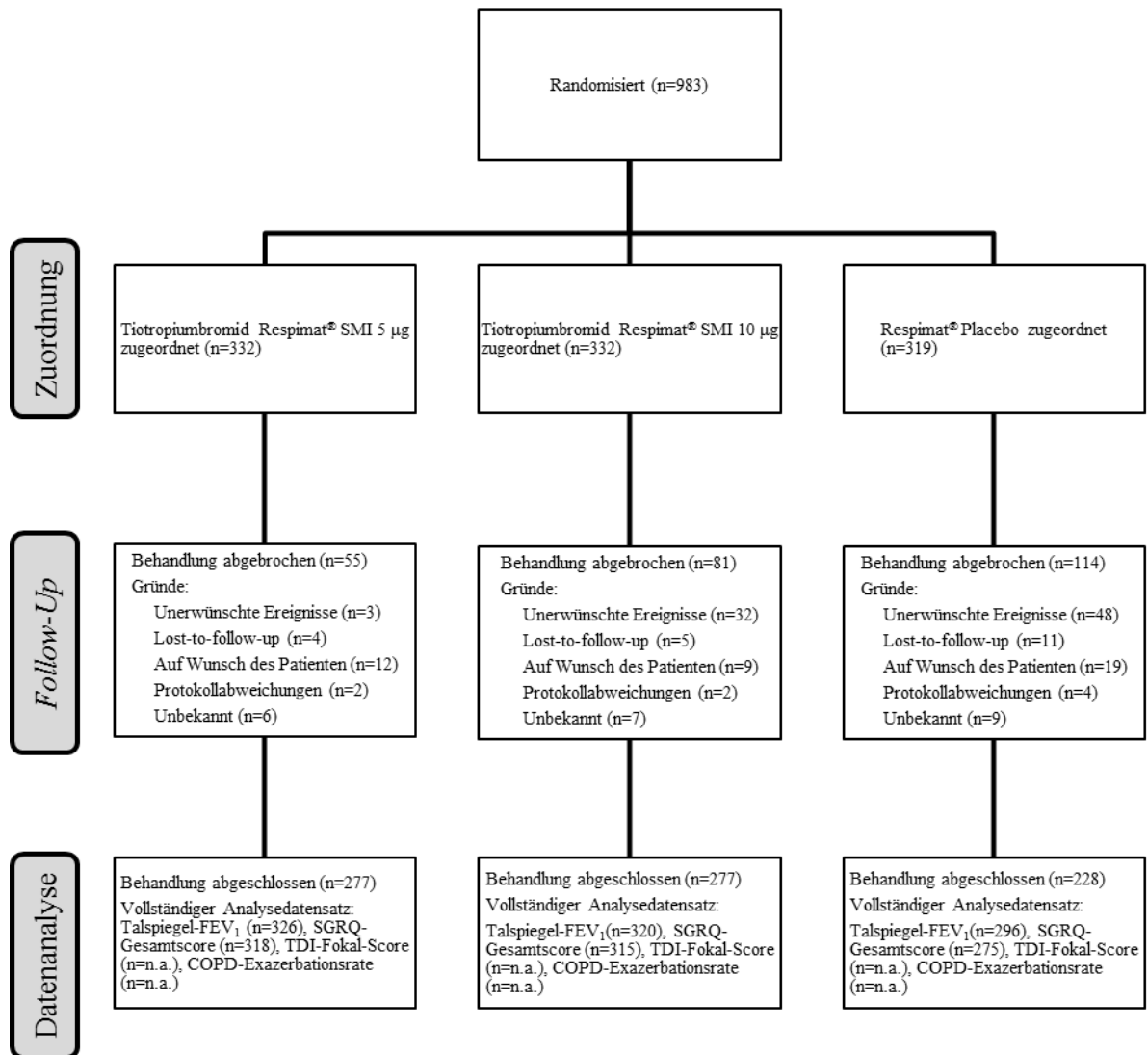
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168844)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie verfügte über ausreichende Aussagekraft um die Differenzen der drei co-primären Endpunkten (Talspiegel-FEV ₁ -Reaktion, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score) zu ermitteln. Allerdings hatten diese keine ausreichende Aussagekraft für Tests auf Differenzen bei Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen. Dies wurde in den Prüfplänen beschrieben. Es wurde ein Stichprobenumfang von 810 Patienten als ausreichend angesehen, um eine Differenz von 0,13 l der mittleren Trough-FEV ₁ -Reaktion auf einem Signifikanzniveau von 5 % zu detektieren. Die Kombinationsanalyse verfügte über eine Aussagekraft von ≥ 95 %, um einen Unterschied von 0,05 l bei der mittleren Trough-FEV ₁ -Reaktion auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen. Die kombinierte Analyse war zudem ausreichend zur Detektion einer Differenz von 0,4 Exazerbationen pro Jahr mit einer Aussagekraft von 76 % (5 %-iges Signifikanzniveau) sowie einer mittleren Differenz beim Mahler TDI-Fokal-Score von 1 Einheit mit einer Aussagekraft von 90 % und einer mittleren Differenz von 4 Einheiten beim SGRQ-Gesamtscore mit einer Aussagekraft von 96 % und einem Signifikanzniveau von 5 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168844)
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) und b) verblindet, c) kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden. Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle drei Interventionen wurden einmal täglich morgens eingenommen. Die Verabreichung erfolgte mit dem gleichen Inhalator (Respimat [®] SMI).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Drei der co-primären Endpunkte (Talspiegel-FEV₁-Reaktion, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score nach 48 Wochen) wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit <i>fixed effects</i> analysiert, mit Termen für Raucherstatus zu Studienbeginn, Zentrum und Behandlungsgruppe sowie dem Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>Für paarweise Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurde das LSD-Verfahren (<i>least significant difference procedure</i>) nach Fisher angewendet.</p> <p>Der verbleibende co-primäre Endpunkt COPD-Exazerbationen wurde mittels dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für paarweise Vergleiche beurteilt. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Schätzungen bezüglich der Wahrscheinlichkeit keiner COPD-Exazerbation an einem beliebigen Testtag durchgeführt.</p> <p>Eine gepoolte Analyse wurde für die COPD-Exazerbationen durchgeführt. Paarweise Behandlungsvergleiche der Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation wurden mittels eines Log-Rank-Tests durchgeführt. Ähnliche Analysen wurden in Bezug auf Krankenhausaufenthalte durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse der sekundären Endpunkte (FVC, PGE, PGR, COPD-Symptom-Scores, PEFR und Bedarfsmedikation) wurde ebenfalls ein ANCOVA-Modell verwendet. Auf Basis der PGR-Daten wurde ein Varianzanalysenmodell verwendet, welches Terme für Raucherstatus bei Studieneintritt, Zentrum und Behandlungsgruppe beinhaltete.</p> <p>In die Wirksamkeitsanalysen wurden lediglich Patienten eingeschlossen, für die sowohl Baseline-Daten als auch Daten des Behandlungszeitraumes für mindestens einen primären Endpunkt vorlagen.</p> <p>Randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse aufgenommen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das Talspiegel-FEV ₁ wurden nach 48 Wochen <i>post hoc</i> Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob Patienten, die bei Studienaufnahme inhalative Kortikosteroide eingenommen hatten, ein unterschiedliches Ansprechen gegenüber den Interventionen zeigten als jene Patienten, die keine inhalativen Kortikosteroide einnahmen. Für die Subgruppenanalyse wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168844)
		dasselbe Modell verwendet, welches auch für die Analyse des co-primären Endpunkts Talspiegel-FEV ₁ nach 48 Wochen angewendet wurde.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich: 332 Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich: 332 Respimat[®] Placebo einmal täglich: 319</p> <p>b) Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich: Keine Angaben Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich: Keine Angaben Respimat[®] Placebo einmal täglich: Keine Angaben</p> <p>c) Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich: Talspiegel-FEV₁: 326, SGRQ-Gesamtscore: 318, TDI-Fokal-Score: Keine Angaben, COPD-Exazerbationen: Keine Angaben Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich: Talspiegel-FEV₁: 320, SGRQ-Gesamtscore: 315, TDI-Fokal-Score: Keine Angaben, COPD-Exazerbationen: Keine Angaben Respimat[®] Placebo einmal täglich: Talspiegel-FEV₁: 296, SGRQ-Gesamtscore: 275, TDI-Fokal-Score: Keine Angaben, COPD-Exazerbationen: Keine Angaben</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 5 µg einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=55) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=31) Lost-to-follow-up (n=4) Auf Wunsch des Patienten (n=12) Protokollabweichungen (n=2) Unbekannt (n=6)</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid Respimat[®] SMI 10 µg einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=55) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=32) Lost-to-follow-up (n=5) Auf Wunsch des Patienten (n=9) Protokollabweichungen (n=2)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010a (NCT00168844)
		Unbekannt (n=7) Gruppe 3: Respimat® Placebo einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=91) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=48) Lost-to-follow-up (n=11) Auf Wunsch des Patienten (n=19) Protokollabweichungen (n=4) Unbekannt (n=9)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Januar 2003 – Juni 2005 Eine zusätzliche retrospektive Studie (#205.392) wurde von März 2007 bis Januar 2008 durchgeführt um Daten aller vorzeitig ausgeschiedenen Patienten während des beabsichtigten Behandlungszeitraums von 48 Wochen zum 30-tägigen Follow-up-Zeitraum zu erfassen. Dies schloss Informationen über den Vitalstatus sowie Veränderungen der Behandlung nach Absetzen der Studienmedikation mit ein.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Bateman 2010a (NCT00168844)

Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bateman 2010b

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010b
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer einjährigen Behandlung mit Tiotropiumbromid 5 µg, verabreicht mit dem Respimat [®] Inhalator, bei COPD-Patienten, mit Fokus auf die Wirkung auf Exazerbationen Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: Randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit diagnostizierter COPD • Präbronchodilatatorisches $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwertes • Präbronchodilatatorisches $FEV_1/FVC \leq 70$ % • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Anormale Ergebnisse bei Hämatologie, Urinanalyse und Blutchemieuntersuchungen • Asthma oder allergische Rhinitis in der Krankheitsgeschichte bzw. Eosinophilenzahl $\geq 600/mm^3$ • Vorausgegangene Lungenresektion • Aktive Tuberkulose • Maligne Erkrankung mit erforderlicher Behandlung innerhalb der letzten 5 Jahre • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika • Teilnahme an pulmonalen Rehabilitationsprogrammen in den letzten 6 Wochen • Regelmäßige Sauerstoffgabe tagsüber • Instabile Arrhythmien und Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate

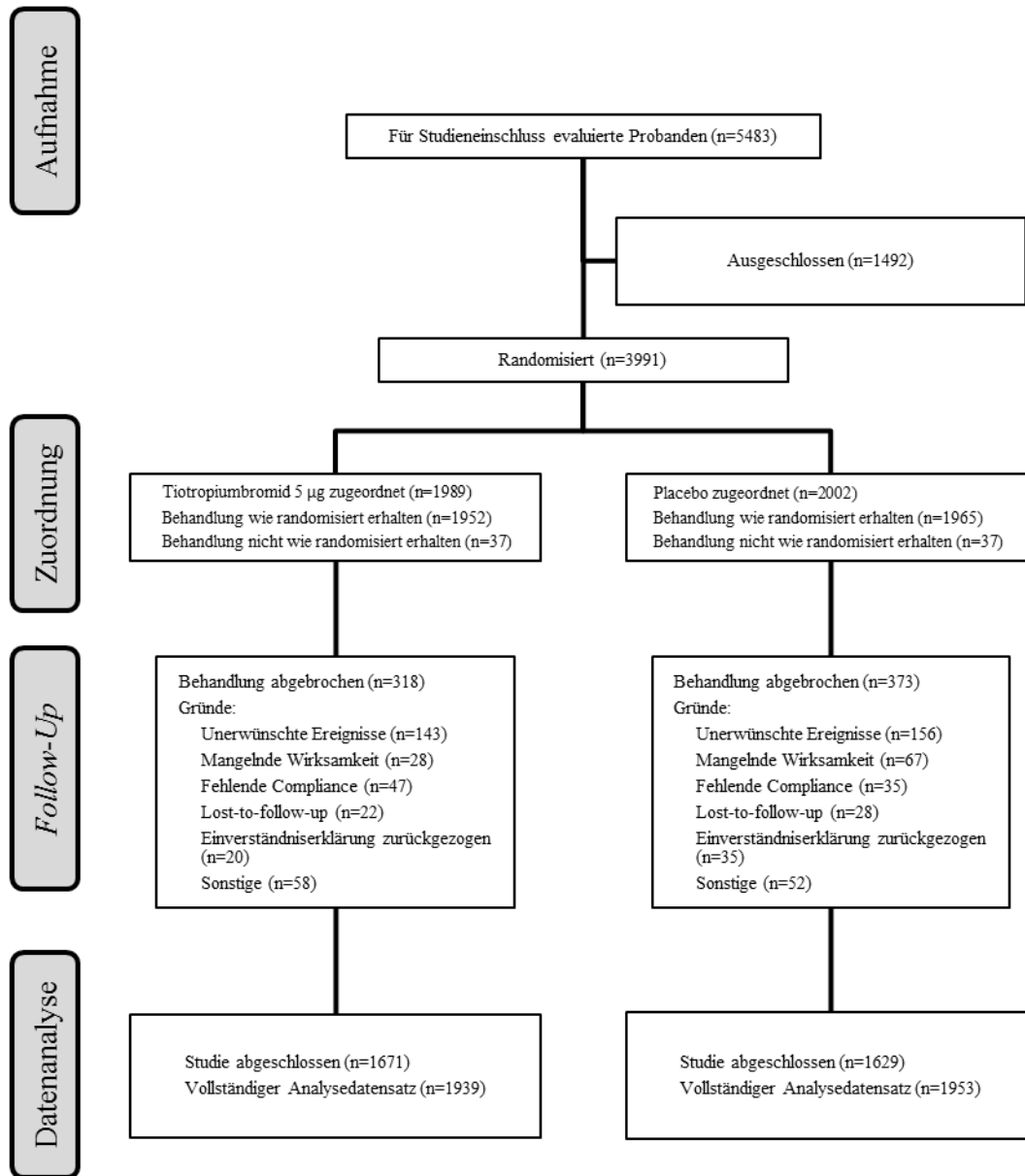
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010b
		<ul style="list-style-type: none"> Herzinsuffizienz mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten Einnahme von Tiotropiumbromid, verabreicht mit dem Respimat[®] Inhalator (Einnahme mit HandiHaler[®] erlaubt falls Beenden der Einnahme 28 Tage vor Randomisierung)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 336 ambulante Zentren in 5 verschiedenen Kontinenten und 31 Ländern, darunter Australien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Indien, Irland, Italien, Kanada, Korea, Litauen, Malaysia, Mexiko, die Niederlanden, Norwegen, Portugal, Schweden, Singapur, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Inhalative Einnahme von Tiotropiumbromid 5 µg (zwei Sprühstöße mit 2,5 µg), einmal täglich morgens mithilfe des Respimat[®] Inhalators (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland)</p> <p>Gruppe 2: Inhalative Einnahme von Placebo einmal tägliche morgens mithilfe des Respimat[®] Inhalators (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ vor der morgendlichen Behandlung (Talspiegel- FEV₁) in Woche 48 Dauer bis zur ersten COPD-Exazerbation <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel- FEV₁ (Trough-FEV₁) nach 4 und 24 Wochen Talspiegel-FVC nach 4, 24 und 48 Wochen COPD-Exazerbationsrate (Anzahl von Exazerbationen pro Patient) Inzidenz der COPD-Exazerbationen (Anzahl von Patienten mit mindestens einer Exazerbation) Zeit bis zur ersten Exazerbation, die Krankenhausaufenthalt erforderte SGRQ-Gesamtscore bzw. SGRQ-Domainscores nach 24 und 48 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010b
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Standardabweichung des Talspiegel- FEV ₁ von 0,229 l wurde eine Anzahl von 1500 abgeschlossenen Patienten pro Behandlungsgruppe berechnet, um eine Differenz von 0,13 l der mittleren Trough-FEV ₁ zwischen den Studienarmen mit einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitig) sowie einer Power von mindestens 99 % aufzuzeigen. Die Anzahl an Patienten ermöglichte zudem den Nachweis einer proportionalen <i>hazard</i> von 0,85 für den Zeitraum bis zur ersten Exazerbation in einem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau 5 %, Power 80 %), ausgehend von der Annahme, dass der Anteil von Patienten, bei denen es zu ≥ 1 Exazerbationen kommt, 37,2 % mit Tiotropiumbromid sowie 42,1 % mit Placebo beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden den beiden Behandlungsgruppen auf Basis eines computergenerierten Randomisierungscode zugeteilt, welcher von Boehringer Ingelheim zur Verfügung gestellt wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Prüfzentrum und innerhalb eines Zentrums; durchgeführt wurde die Stratifizierung in Blöcken, um jederzeit eine ausgewogene Verteilung bei den Behandlungsgruppen sicherzustellen.
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	Personen, die direkt an der Durchführung und Analyse der Studie beteiligt waren, hatten bis vor Abschluss der Studie keinen Zugriff auf die Zuteilungssequenz.
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 Zuteilung der Patienten zu einem der zwei Behandlungsgruppen erfolgte mithilfe eines von Boehringer Ingelheim bereitgestelltem Randomisierungscode.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	a), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010b
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Einmal tägliche morgendliche Inhalation von sowohl Tiotropiumbromid 5 µg als auch Placebo; Verabreichung in beiden Fällen mithilfe des Respimat [®] Inhalators
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Veränderungen des Talspiegel- FEV₁ sowie FVC wurden mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Termen für Prüfzentrum, LABA-Einnahme und Behandlung als feste Effekte sowie Baseline-FEV₁-Wert und Baseline-FVC als Kovariaten.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde mittels einem proportionalen Cox-Hazard-Modells mit Termen für Zentrum, Behandlung und LABA-Einnahme durchgeführt. Die zwei primären Endpunkte wurden sequentiell untersucht, um den Typ-1-Fehler bei 0,05 zu halten. Die co-primären Endpunkte wurden bei allen Patienten analysiert, welche den Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt wurden und für welche ein Trough-FEV₁-Messwert bei Baseline sowie mindestens einer weiteren Visite vorlag.</p> <p>Die Analyse weiterer Exazerbations-Endpunkte wurde mithilfe der folgenden Tests durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test für die Zeit bis zur Exazerbation • Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sowie generalisiertes lineares Regressionsmodell für die Anzahl der Exazerbationen pro Patient • Logistische Regression für Anteil von Patienten, bei denen es zu mindestens einer Exazerbation kam <p>Ein ANCOVA-Modell wurde für die Analyse des SGRQ-Gesamtscores verwendet.</p> <p>Bezüglich tödlicher Ereignisse wurde die Cox-Regressionsanalyse zur Schätzung der <i>hazard ratio</i> und des 95 %-igen Konfidenzintervalls für die Zeit bis zum Tod verwendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse und eines Log-Rank-Tests analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse auf Basis der Einnahme von LABAs während der Randomisierungsphase (ja/nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	a) Tiotropiumbromid 5 µg: 1989 Placebo: 2002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Bateman 2010b
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Tiotropiumbromid 5 µg: 1952 Placebo: 1965 c) Tiotropiumbromid 5 µg: 1939 Placebo: 1953
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Tiotropiumbromid 5 µg einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=318) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=143) Mangelnde Wirksamkeit (n=28) Fehlende Compliance (n=47) Lost-to-follow-up (n=22) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=20) Sonstige (n=58) Gruppe 2: Placebo einmal täglich Behandlung abgebrochen (n=373) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=156) Mangelnde Wirksamkeit (n=67) Fehlende Compliance (n=35) Lost-to-follow-up (n=28) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=35) Sonstige (n=52)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patientenrekrutierung: Oktober 2006 – Dezember 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Bateman 2010b

Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calverley 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2010
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit von Beclomethason/Formoterol gegenüber Budesonid/Formoterol und gegenüber Formoterol bei Patienten mit COPD</p> <p>Hypothese:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Unterlegenheit von Beclomethason/Formoterol gegenüber Budesonid/Formoterol • Überlegenheit von Beclomethason/Formoterol gegenüber Formoterol
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 48-wöchige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign.</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte, symptomatische COPD (gemäß GOLD-Kriterien) seit mindestens 2 Jahren • Alter ≥ 40 Jahre • Post- Salbutamol 200 mcg $FEV_1 \geq 30\%$ und $< 50\%$ des Sollwertes (absolutes FEV_1/FVC vor Verabreichung mindestens 0,7 l), Verbesserung um maximal 12 % • ≥ 1 Exazerbation 2 bis 12 Monate vor Screening, die medikamentöse Intervention benötigte (orales Kortikosteroid und/oder Antibiotikum und/oder Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung) und mindestens 2 Monate vor Studieneintritt klinisch stabil war • Raucher oder Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 20 Packungsjahren <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere oder gegenwärtig bestehende Diagnose von Asthma, allergische Rhinitis oder atopische Erkrankung • Täglich variierende Symptomatik • Häufiges Symptomaufreten nachts und am frühen Morgen (möglicherweise Asthma)

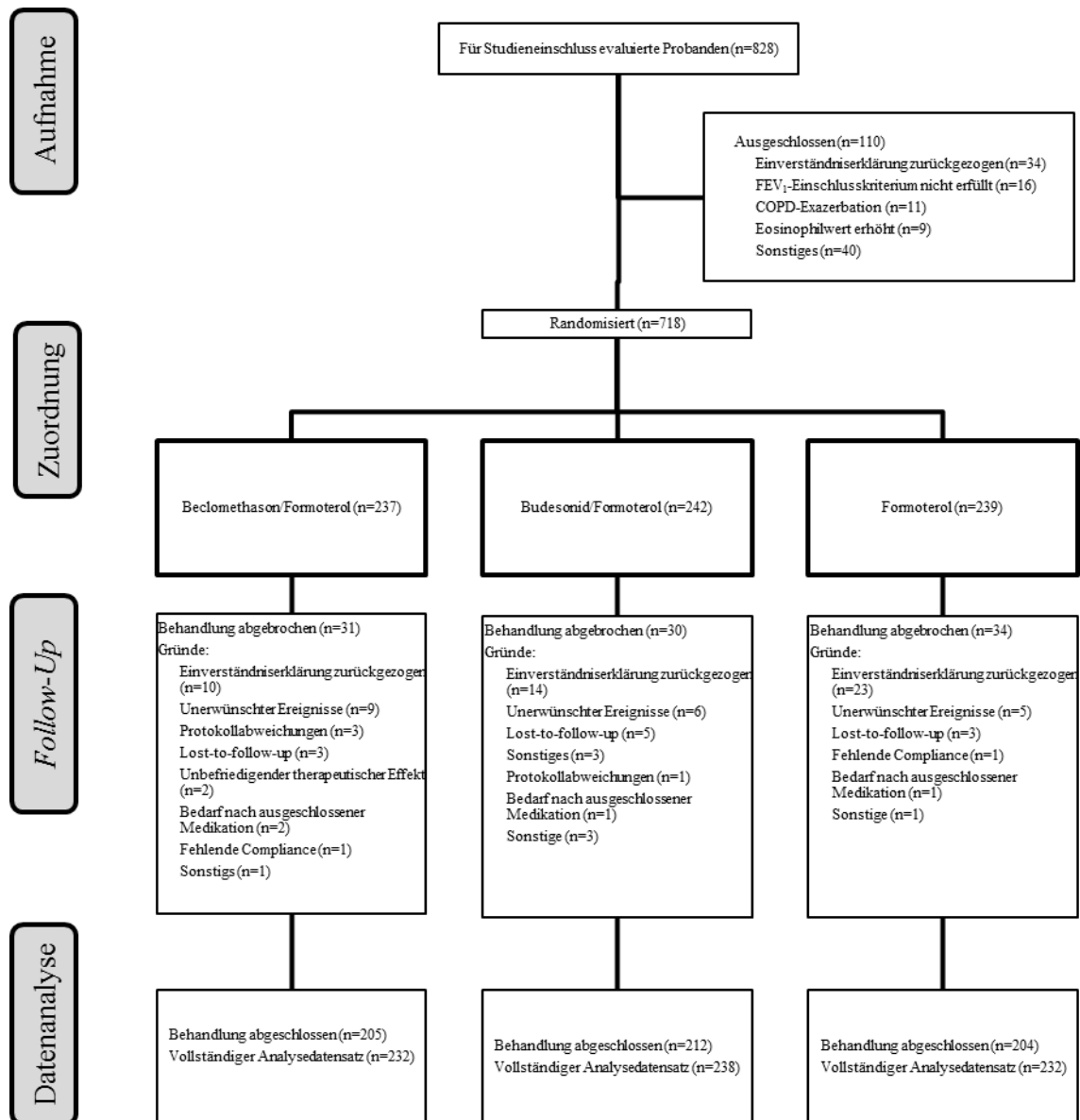
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2010
		<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsauerstofftherapie • Untere Atemwegsinfektion • Akute COPD-Exazerbation (Hospitalisierung innerhalb von zwei Monaten vor Screening oder während der Run-In-Phase aufgrund von COPD) • Behandlung mit oralen, injizierbaren oder Depot-Kortikosteroiden, Antibiotika, langwirksamen Antihistaminika sowie Veränderungen in der oralen Theophyllindosis innerhalb von zwei Monaten vor Screening und während der Run-In-Phase • Positiver FEV₁-Reversibilitätstest • Klinisch bedeutsame oder instabile Begleiterkrankungen, einschließlich klinisch signifikanter Laboranomalien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 76 Studienzentren in 8 europäischen Ländern</p> <p>Sponsor: Chiesi Farmaceutici S.p.A.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Beclomethason/Formoterol 100/6 mcg, zweimal täglich zwei Inhalationen (Gesamtdosis: 400/24 mcg) mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI)</p> <p>Gruppe 2: Budesonid/Formoterol 200/6 mcg, zweimal täglich zwei Inhalationen (Gesamtdosis: 800/24 mcg) mithilfe eines Pulverinhalators</p> <p>Gruppe 3: Formoterol DPI 12 mcg, eine Inhalation zweimal täglich (Gesamtdosis: 24 mcg) mithilfe eines Pulverinhalators</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl der COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr) • FEV₁ vor der morgendlichen Behandlung (Talspiegel-FEV₁) (Baseline bis 48 Wochen) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) • Forcierte Vitalkapazität (<i>forced expiratory flow</i>, FEF) 25–75 % • mMRC-Werte (<i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>) • SGRQ-Gesamtscore • 6-Minuten-Gehtest (<i>6 minutes walk test</i>, 6MWT) • Sicherheit und Verträglichkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2010
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass 50 % der Beclomethason/Formoterol-Patienten und 66 % der Formoterol-Patienten Exazerbationen erleben, ist eine Fallzahl von 192 notwendig, um mit einer Wahrscheinlichkeit von 97 % über eine Poisson-Regression einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und eine Überlegenheit von Beclomethason/Formoterol festzustellen. Mit dieser Fallzahl kann auch eine Nicht-Unterlegenheit des morgendlichen Talspiegel-FEV ₁ von Beclomethason/ Formoterol gegenüber Budesonid/ Formoterol mit einer Power von über 80 % gezeigt werden. Unter Annahme einer Drop-out-Rate von 30 % wurden insgesamt 275 Patienten randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergestütztes System, Randomisierungsalgorithmus
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung, zentrumsstratifiziert
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	Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe über ein interaktives Sprach-/Webdialogsystem (<i>Interactive Voice/Web Response System, IXRS</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?	Erstellung der Randomisierungsliste durch externes Studienmanagement (Almac Clinical Technologies, UK). Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe über ein interaktives Sprach-/Webdialogsystem (<i>Interactive Voice/Web Response System, IXRS</i>).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	a) und b) verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2010
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verblindete Zuteilung der Medikamente einschließlich Ausgabe von Doppel-Dummies.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Talspiegel-FEV ₁ : ANCOVA (Faktoren: Behandlungsgruppe, Studienzentrum; Kovariate: Baseline FEV ₁) COPD-Exazerbationen: Poisson-Regression (log-Zeit in der Studie als offset-Variable) Andere Wirksamkeitsendpunkte: ANCOVA (Faktoren: Behandlungsgruppe, Studienzentrum; Kovariate: Baseline-Wert)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Beclomethason/Formoterol: 237 Budesonid/Formoterol: 242 Formoterol: 239 b) Beclomethason/Formoterol: 232 Budesonid/Formoterol: 238 Formoterol: 233 c) Beclomethason/Formoterol: 232 Budesonid/Formoterol: 238 Formoterol: 232
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Beclomethason/Formoterol Behandlung abgebrochen (n=31) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=10) Unerwünschter Ereignisse (n=9) Protokollabweichungen (n=3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2010
		<p>Lost-to-follow-up (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Bedarf nach ausgeschlossener Medikation (n=2) Fehlende Compliance (n=1) Sonstige (n=1)</p> <p>Gruppe 2: Budesonid/Formoterol Behandlung abgebrochen (n=30) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=14) Unerwünschter Ereignisse (n=6) Lost-to-follow-up (n=5) Sonstiges (n=3) Protokollabweichungen (n=1) Bedarf nach ausgeschlossener Medikation (n=1) Sonstige (n=3)</p> <p>Gruppe 3: Formoterol Behandlung abgebrochen (n=34) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=23) Unerwünschter Ereignisse (n=5) Lost-to-follow-up (n=3) Fehlende Compliance (n=1) Bedarf nach ausgeschlossener Medikation (n=1) Sonstige (n=1)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Mai 2007 – August 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Calverley 2010

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dahl 2010 INVOLVE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2010 INVOLVE
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Indacaterol gegenüber Formoterol und Placebo über einen Zeitraum von einem Jahr Hypothese: Überlegenheit von Indacaterol gegenüber Placebo hinsichtlich der Wirksamkeit auf Talspiegel-FEV ₁ (Trough-FEV ₁) nach 12 Wochen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD (GOLD-Kriterien 2005) • Alter \geq 40 Jahre • FEV₁ \geq 30 % und $<$ 80 % des Sollwertes sowie FEV₁/FVC $<$ 70 % (30 Minuten nach Inhalation des Bronchodilatators Salbutamol 400 mcg) • Raucheranamnese \geq 20 Packungsjahre Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Akute COPD-Exazerbation (stationäre Aufnahme innerhalb von sechs Wochen vor Screening) • Atemwegsinfektion innerhalb von sechs Wochen vor Screening • Begleitende Lungenerkrankung • Frühere oder gegenwärtig bestehende Asthmad diagnose • Typ-1-Diabetes • Unkontrollierte Typ-2-Diabetes-Erkrankung • Frühere oder gegenwärtig bestehende Lungenkrebsdiagnose • Frühere oder gegenwärtig bestehende Diagnose bestimmter kardiovaskulärer Komorbidität • Einnahme oraler Kortikosteroide oder Veränderung der Dosis inhalativer Kortikosteroide innerhalb eines Monats vor Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2010 INVOLVE
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 183 Studienzentren in Europa, Südamerika Russland, Türkei und Ägypten Sponsor: Novartis Pharma AG
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Indacaterol 300 mcg einmal täglich, Inhalation mithilfe Pulverinhalator Gruppe 2: Indacaterol 600 mcg einmal täglich, Inhalation mithilfe Pulverinhalator Gruppe 3: Formoterol 12 mcg zweimal täglich, Inhalation mithilfe Pulverinhalator Gruppe 4: Placebo, zweimal täglich (morgens 8:00-10:00; abends 20:00-22:00)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) nach 12 Wochen Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Tage mit schlechter COPD-Kontrolle Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation SGRQ-Gesamtscore TDI-Fokal-core Ansprechrate COPD-Exazerbationsrate Inzidenz der COPD-Exazerbationen BODE-Index
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 300 Patienten pro Behandlungsgruppe vor, um eine statistische Power von 99 % für den Nachweis einer Differenz von 120 ml im primären Endpunkt Talspiegel-FEV ₁ (Trough-FEV ₁) nach 12 Wochen (Standardabweichung 270 ml) zu erreichen. 108 Patienten pro Behandlungsgruppe wären notwendig, um 90 % Power für einen Unterschied zwischen Indacaterol 300 mcg zu erreichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2010 INVOLVE
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergestütztes System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifikation nach Raucherstatus
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	Zuteilung über ein interaktives Sprachdialogsystem
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?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein computergestütztes System. Aufnahme der Patienten und Zuteilung über ein interaktives Sprachdialogsystem.
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), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verblindete Zuteilung der Medikamente einschließlich Ausgabe von Double-Dummies.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ANCOVA (Faktoren: Behandlungsgruppe, Kovariate: Baseline-Wert) Datenimputation für SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Scores Cox-Regression für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur ersten

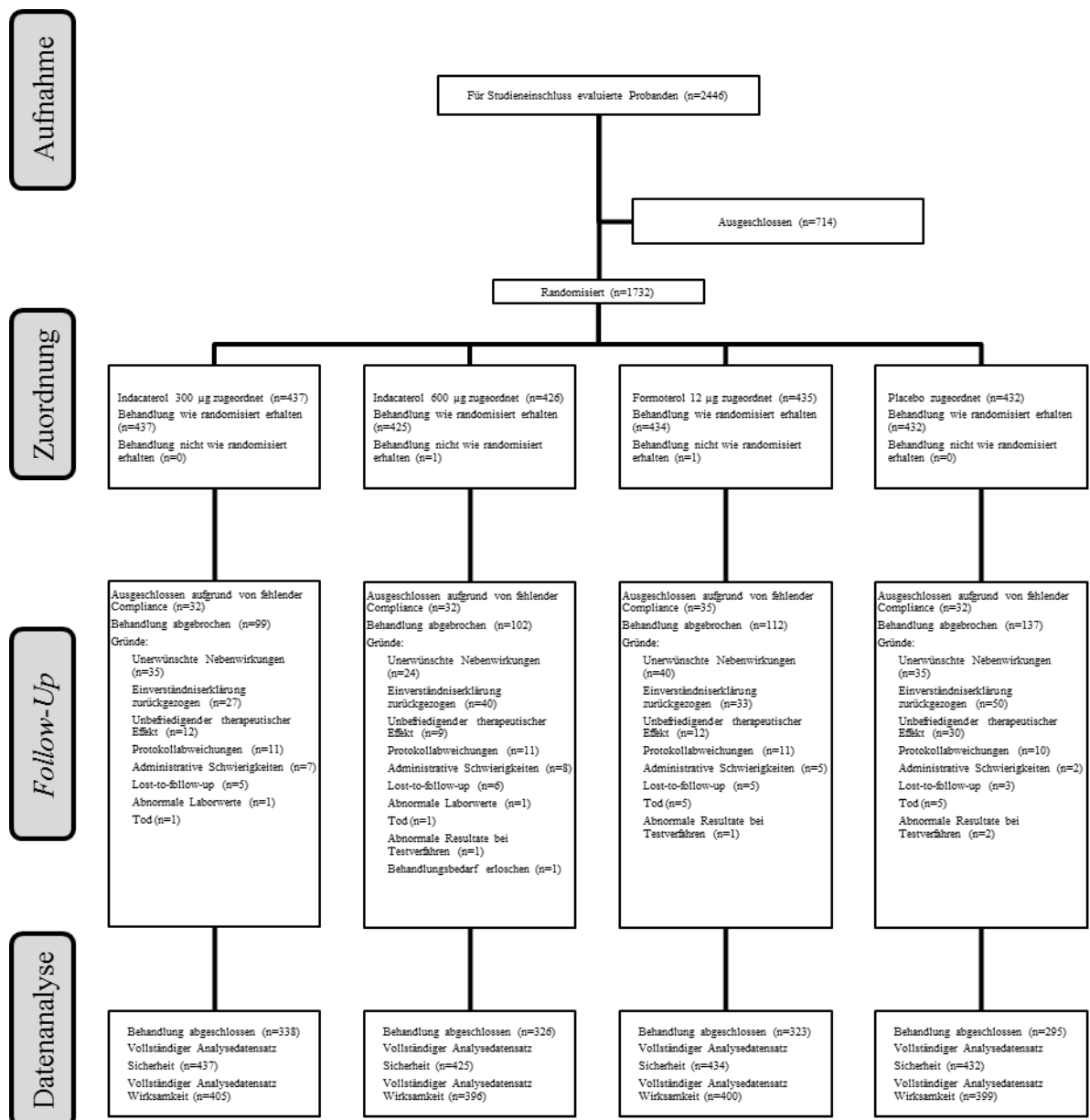
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2010 INVOLVE
		COPD-Exazerbation Poisson-Regression für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation über 52 Wochen hinaus.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen nach Baseline-Wert: Alter, Schweregrad der Krankheit, Raucherstatus, Einnahme inhalativer Kortikosteroide
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Indacaterol 300 mcg: 437 Indacaterol 600 mcg: 428 Formoterol 12 mcg: 435 Placebo: 432 b) Indacaterol 300 mcg: 437 Indacaterol 600 mcg: 425 Formoterol 12 mcg: 434 Placebo: 432 c) Indacaterol 300 mcg: 405 Indacaterol 600 mcg: 396 Formoterol 12 mcg: 400 Placebo: 399
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Indacaterol 300 mcg Behandlung abgebrochen (n=131) Gründe: Fehlende Compliance (n=32) Behandlungsabbruch insgesamt (n=99) Unerwünschte Nebenwirkungen (n=35) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=27) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12) Protokollabweichungen (n=11) Administrative Schwierigkeiten (n=7) Lost-to-follow-up (n=5) Abnormale Laborwerte (n=1) Tod (n=1) Gruppe 2: Indacaterol 600 mcg Behandlung abgebrochen (n=131) Gründe:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2010 INVOLVE
		<p>Fehlende Compliance (n=30) Behandlungsabbruch insgesamt (n=102) Unerwünschte Nebenwirkungen (n=24) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=40) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=9) Protokollabweichungen (n=11) Administrative Schwierigkeiten (n=8) Lost-to-follow-up (n=6) Abnormale Laborwerte (n=1) Tod (n=1) Abnormale Resultate bei Testverfahren (n=1) Behandlungsbedarf erloschen (n=1)</p> <p>Gruppe 3: Formoterol 12 mcg Behandlung abgebrochen (n=147) Gründe: Fehlende Compliance (n=35) Behandlungsabbruch insgesamt (n=112) Unerwünschte Nebenwirkungen (n=40) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=33) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=12) Protokollabweichungen (n=11) Administrative Schwierigkeiten (n=5) Lost-to-follow-up (n=5) Tod (n=5) Abnormale Resultate bei Testverfahren (n=1)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=169) Gründe: Fehlende Compliance (n=32) Behandlungsabbruch insgesamt (n=137) Unerwünschte Nebenwirkungen (n=35) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=50) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=30) Protokollabweichungen (n=10) Administrative Schwierigkeiten (n=2) Lost-to-follow-up (n=3) Tod (n=5) Abnormale Resultate bei Testverfahren (n=2)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Oktober 2006 – Juli 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dahl 2010 INVOLVE
	der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Dahl 2010 INVOLVE

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2010 INHANCE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis einer größeren Wirksamkeit von Indacaterol gegenüber Placebo bei Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁), 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis über einen Zeitraum von 12 Wochen Vergleich der Wirksamkeit von Indacaterol und Tiotropiumbromid Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit über einen Zeitraum von 26 Wochen <p>Hypothese: Überlegenheit von Indacaterol gegenüber Placebo und Tiotropiumbromid</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, adaptive Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign.</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren mit diagnostizierter moderater bis schwerer COPD (nach GOLD-Kriterien, 2005) Raucheranamnese ≥ 20 Packungsjahre Postbronchodilatatorisches (innerhalb 30 min nach Einnahme von 360 μg Albuterol) FEV₁ $< 80\%$ und $\geq 30\%$ des Sollwertes FEV₁/FVC $< 70\%$ <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Asthma in der Krankengeschichte Schwangere Frauen oder stillende Mütter Stationäre Behandlung aufgrund COPD-Exazerbationen innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1 oder während der Run-in-Periode Langzeitsauerstofftherapie > 15 Stunden/Tag Atemwegsinfektion innerhalb der letzten 6 Wochen vor Visite 1 Begleitende pulmonale Erkrankung, pulmonale Tuberkulose oder klinisch signifikante Bronchiektase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
		<ul style="list-style-type: none"> • Typ-1-Diabetes oder nicht eingestellter Typ 2 • Kontraindikation gegenüber Tiotropiumbromid • Klinisch relevante anormale Laborwerte oder klinisch signifikante Anomalie • Aktive Krebserkrankung oder Krebs in der Krankengeschichte mit einer krankheitsfreien Überlebenszeit von weniger als 5 Jahren • Long-QT-Syndrom in der Krankengeschichte oder verlängertes QTc-Intervall • Überempfindlichkeit gegenüber einer der Studienmedikationen oder Arzneimitteln mit ähnlicher chemischer Zusammensetzung • Vorherige Behandlung mit der Studienmedikation • Behandlung mit attenuiertem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1, oder während der Run-in-Phase • Bekannte fehlende Medikamenten-Compliance • Unfähigkeit, Trockenpulverinhalator zu gebrauchen bzw. spirometrische Untersuchungen durchzuführen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Studienzentren in Argentinien, Deutschland, Indien, Italien, Kanada, Korea, Puerto Rico, Schweden, Spanien, Taiwan, Türkei und den USA</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Durchführung der Studie in zwei Phasen (<i>adaptive seamless design</i>): In Phase I wurde den Patienten Indacaterol 75, 150, 300 oder 600 µg einmal täglich, Formoterol 12 µg zweimal täglich oder Placebo (alle doppelblind), oder Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich (open-label), randomisiert verabreicht. In Phase II wurden folgende vier Behandlungsgruppen untersucht:</p> <p>Gruppe 1: Inhalative Einnahme von Indacaterol 150 µg einmal täglich morgens (8:00-10:00) mithilfe eines Einmaldosis-Trockenpulverinhalator</p> <p>Gruppe 2: Inhalative Einnahme von Indacaterol 300 µg einmal täglich morgens (8:00-10:00) mithilfe eines Einmaldosis-Trockenpulverinhalator</p> <p>Gruppe 3: Inhalative Einnahme von Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich morgens (8:00-10:00) mithilfe des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim, Ridgefield,CT)</p> <p>Gruppe 4: Inhalative Einnahme von Placebo einmal täglich morgens (8:00-10:00) mithilfe des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim, Ridgefield CT)</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel- FEV₁ (Trough-FEV₁) 24 Stunden nach Einnahme der Dosis nach 12 Wochen (mindestens eine Indacaterol-Dosis überlegen gegenüber Placebo) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von wenigstens einer Indacaterol-Dosis im Vergleich zu Tiotropiumbromid in Bezug auf den Trough- FEV₁ nach 12 Wochen • Spitzenspiegel-FEV₁ (Peak-FEV₁) nach 26 Wochen • TDI-Fokal-Score in Woche 4, 8, 12 und 26 • TDI-Responder (Verbesserung von ≥ 1 Einheit gegenüber Ausgangswert) in Woche 4, 8, 12 und 26 • SGRQ-Gesamtscore an Tag 1 und Woche 4, 6, 12 und 26 • SGRQ-Responder (Anteil an Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung von ≥ 4 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert) • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • COPD-Exazerbationsrate im Vergleich zu Placebo • Inzidenz von COPD-Exazerbationen • Anteil an Tagen mit schlechter COPD-Kontrolle über einen Zeitraum von 26 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Endpunkt wurde eine Differenz von 120 ml des Talspiegel-FEV ₁ (Trough-FEV ₁) für Indacaterol gegenüber Placebo mit einer Standardabweichung von 270 ml als klinisch bedeutsam präspezifiziert. Für den Haupt-Sekundärendpunkt wurde eine Differenz von 55 ml für Indacaterol gegenüber Tiotropiumbromid angenommen (basierend auf früheren Daten zu Tiotropiumbromid). Um eine Aussagekraft von mindestens 85 % zu erreichen, waren 340 evaluierbare Patienten (400 randomisiert) pro Indacaterol-Gruppe erforderlich. Diese Patientenzahl führt schließlich zu einer Aussagekraft von nahezu 100 % beim primären Endpunkt (Indacaterol vs. Placebo).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zweistufiges Studiendesign:</p> <p>In Phase I wurde den Patienten Indacaterol 75, 150, 300 oder 600 µg einmal täglich, Formoterol 12 µg zweimal täglich oder Placebo (alle doppelblind), oder Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich (open-label), randomisiert verabreicht.</p> <p>Nach Beenden von Phase I hatte ein unabhängiges Komitee Zugriff auf unverblindete Daten. Es wurde lediglich Informationen bezüglich der zwei ausgewählten Dosen Indacaterol mit dem Studiensponsor sowie den untersuchenden Personen ausgetauscht. Die beiden ausgewählten Dosen Indacaterol 150 und 300 µg wurden in Phase II mit Tiotropiumbromid und Placebo verglichen. Das Personal, welches die Untersuchungen in Phase II der klinischen Studie fortsetzten,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
		blieben bis zum Studienende verblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Sprachdialogsystem.
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verabreichung beider Dosen Indacaterol (150/300 µg) sowie Placebo mittels Trockenpulver-Inhalator; Verabreichung von Tiotropiumbromid 18 µg (open-label) mittels HandiHaler®
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeit der Interventionen wurde für die Intention-to-Treat-Population evaluiert, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Primärer Endpunkt sowie der Haupt-Sekundärendpunkt wurden mittels eines gemischten Modells mit Behandlung, Raucherstatus und Land als <i>fixed effects</i> und dem Baseline-FEV ₁ -Wert und Reversibilität als

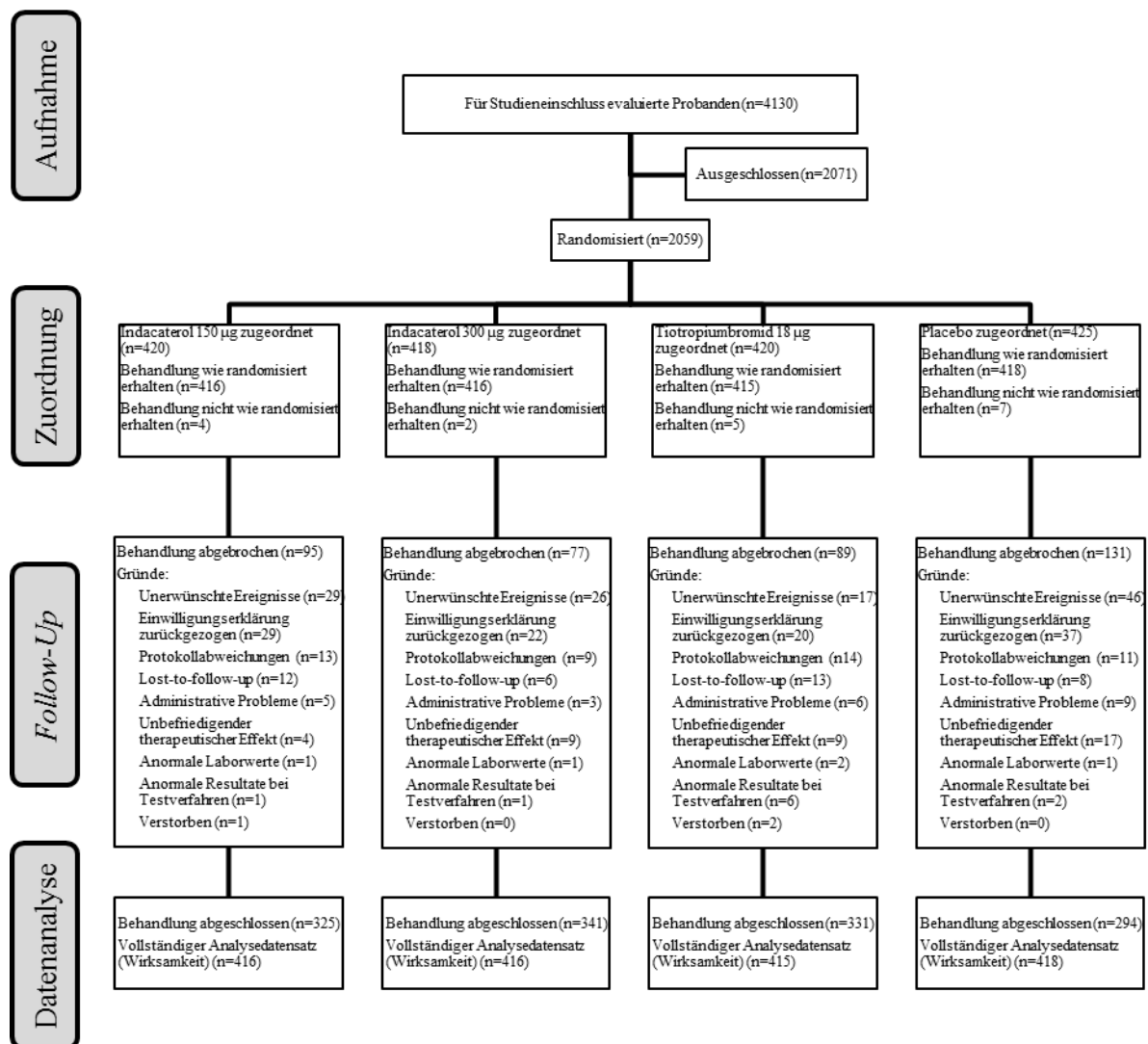
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
		<p>Kovariaten analysiert. Fehlende Werte in Woche 12 wurden durch den vorausgehenden Wert (aus Woche 2 oder später) ersetzt.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation wurde mittels eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Untersuchungen bezüglich der Exazerbationsraten erfolgten mittels eines Poisson-Regressionsmodells.</p> <p>Sofern nicht anders berichtet, werden die kleinsten Quadratmittelwerte (<i>least squares mean</i>) mit Standardfehlern (SE) oder 95 %-Konfidenzintervallen (KI) angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine explorative Analyse der Primärvariable in Subgruppen aufgeteilt nach Baseline-Status des Alters (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Raucherstatus (Raucher/Ex-Raucher) sowie Einnahme von ICS (inhalative Glukokortikoide) durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Am Ende von Phase I/Beginn Phase II:</p> <p>a) Indacaterol 150 µg: 420 Indacaterol 300 µg: 418 Tiotropiumbromid 18 µg: 420 Placebo: 425</p> <p>b) Indacaterol 150 µg: 416 Indacaterol 300 µg: 416 Tiotropiumbromid 18 µg: 415 Placebo: 418</p> <p>c) Indacaterol 150 µg: 416 Indacaterol 300 µg: 416 Tiotropiumbromid 18 µg: 415 Placebo: 418</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Indacaterol 150 µg Behandlung abgebrochen (n=95) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=29) Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=29) Protokollabweichungen (n=13) Lost-to-follow-up (n=12) Administrative Probleme (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=4) Anormale Laborwerte (n=1)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
		<p>Anormale Resultate bei Testverfahren (n=1) Verstorben (n=1)</p> <p>Gruppe 2: Indacaterol 300 µg Behandlung abgebrochen (n=77) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=26) Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=22) Protokollabweichungen (n=9) Lost-to-follow-up (n=6) Administrative Probleme (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=9) Anormale Laborwerte (n=1) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=1) Verstorben (n=0)</p> <p>Gruppe 3: Tiotropiumbromid 18 µg Behandlung abgebrochen (n=89) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=17) Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=20) Protokollabweichungen (n=14) Lost-to-follow-up (n=13) Administrative Probleme (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=9) Anormale Laborwerte (n=2) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=6) Verstorben (n=2)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=131) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=46) Einwilligungserklärung zurückgezogen (n=37) Protokollabweichungen (n=11) Lost-to-follow-up (n=8) Administrative Probleme (n=9) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=17) Anormale Laborwerte (n=1) Anormale Resultate bei Testverfahren (n=2) Verstorben (n=0)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	23. April 2007 – 23. August 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2010 INHANCE
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Donohue 2010 INHANCE

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2010
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arformoterol (15mcg oder 25mcg) zweimal täglich gegenüber Formoterol zweimal täglich. Hypothese: Überlegenheit von Arformoterol gegenüber Formoterol.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 6-monatige, multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign Randomisierungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 35 Jahren • Diagnostizierte COPD • Raucheranamnese ≥ 15 Jahren • mMRC (<i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>)-Wert von ≥ 2 an Visite 1 und 2 • Weibliche Patienten von ≤ 65 Jahren mit einem negativen Serum-Schwangerschaftstests (Einnahme/Verwendung eines gängigen Verhütungsmittels erforderlich) • Patienten mit allgemein guter Gesundheit Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Asthma in der Krankengeschichte (mit Ausnahme von diagnostizierter Asthma in der Kindheit) • Eosinophilenzahl $> 5\%$ der gesamten Anzahl an weißen Blutzellen • Fieberhafte Erkrankung innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) vor dem Screening (Visite 1) • Andere begleitende Lungenerkrankungen, sichtbar durch Thorax-Röntgenuntersuchung, u.a. Pneumonie, Atelektase und Pneumothorax
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 62 Zentren in den USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2010
		Sponsor: Sunovion
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Arformoterol (15mcg) Inhalation, zweimal täglich, mit dem PARI LC PLUS TM (PARI Respiratory Inc., Richmond, Virginia, USA) gefolgt von der Placebo-Inhalation, zweimal täglich, mit dem TrockenpulverinhalatorAerolizer TM (Schering, Kenilworth, New Jersey, USA). Gruppe 2: Arformoterol (25mcg) Inhalation, zweimal täglich, mit dem PARI LC PLUS TM (PARI Respiratory Inc., Richmond, Virginia, USA) gefolgt von der Placebo-Inhalation, zweimal täglich, mit dem TrockenpulverinhalatorAerolizer TM (Schering, Kenilworth, New Jersey, USA). Gruppe 2: Placebo Inhalation, zweimal täglich, mit dem Trek TM Kompressor (PARI Respiratory Inc., Richmond, Virginia, USA), gefolgt von der Formoterol(12 mcg)-Inhalation, zweimal täglich, mit dem TrockenpulverinhalatorAerolizer TM (Schering, Kenilworth, New Jersey, USA).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, inklusive COPD-Exazerbationen, während der 6-wöchigen Studienphase Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Inspiratorischen Kapazität (IC) im Vergleich zur Baseline in Woche 0, 3, 13 und 26 (vor bzw. 2 Stunden nach Verabreichung der Dosis) • Durchschnittliche Inspiratorische Kapazität (IC) in Woche 3, 13, und 26 (vor bzw. nach Verabreichung der Dosis) • Veränderung des TDI-Fokal-Score im Vergleich zur Baseline in Woche 13 und 26 • TDI-Responder (Anzahl/Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Einheit des TDI-Fokal-Scores) in Woche 13 und 26 • Tal Spiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) 24 Stunden nach Verabreichung des Medikaments im Vergleich zur Baseline in Woche 0, 3, 13 und 26 • Durchschnittliche Veränderung des SGRQ-Gesamtscores, im Vergleich zur Baseline in Woche 13 und 26 • SGRQ-Responder (Anzahl/Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4 Einheiten beim SGRQ) in Woche 13 und 26 • Durchschnittlicher SGRQ-Gesamtwert, in Woche 13 und 26

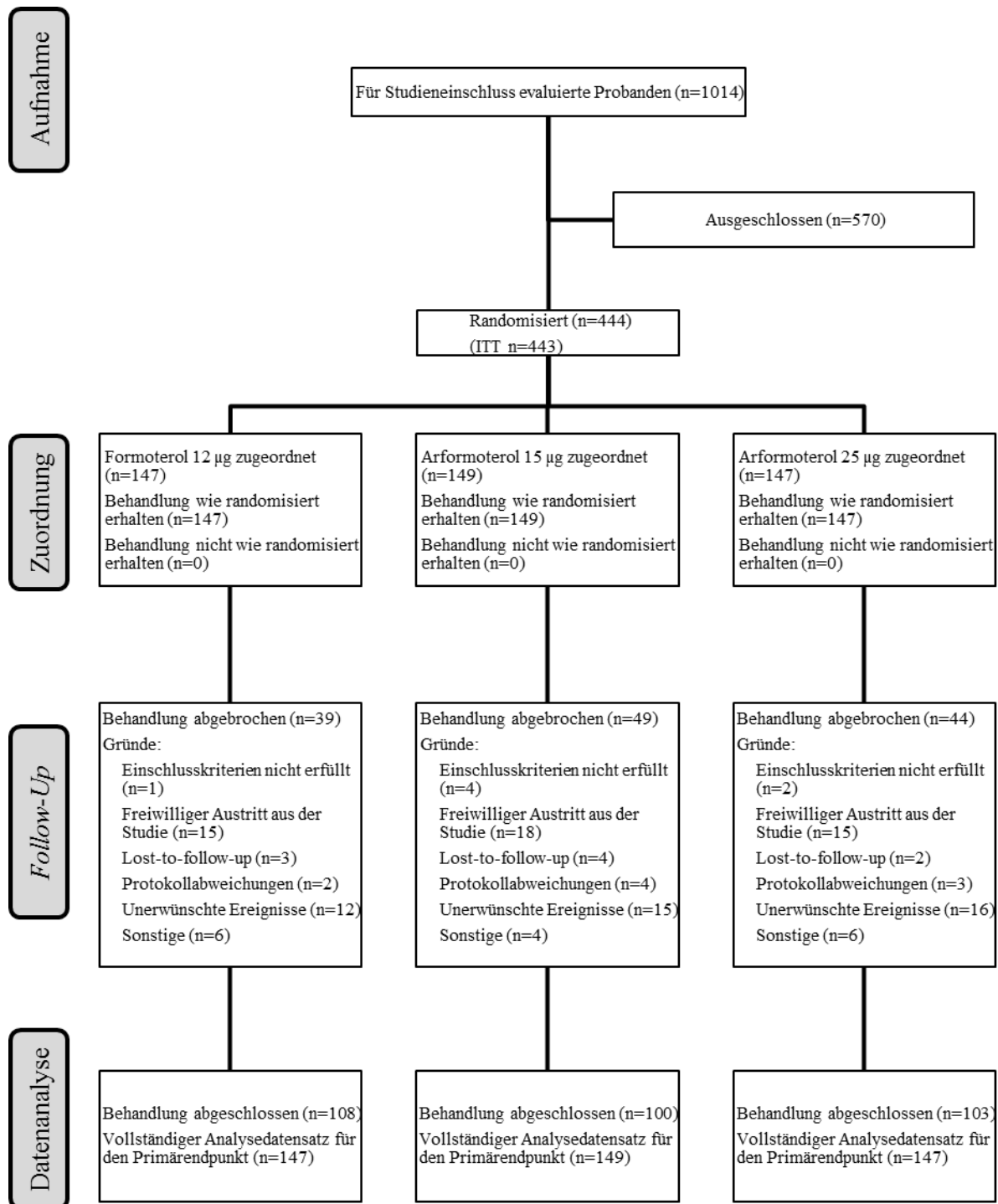
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2010
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten bei denen das Langzeit-EKG-Gerät ein Alarmsignal ertönen ließ • Anzahl der Patienten mit klinisch signifikanter Erhöhung des Blutzuckerspiegels • Anzahl der Patienten mit signifikant erhöhtem Natriumspiegel im Blut • Anzahl der Patienten bei denen das 12-Kanal-EKG Alarmsignale ertönen ließ • 6-stündiges Spitzenspiegel-FEV₁ in Woche 0, 3, 13 und 26 • Anzahl der Patienten mit klinisch signifikanter Erhöhung der Herzfrequenz in Woche 26 • Anzahl der Tage, innerhalb einer Woche, an denen Ipratropiumbromid inhaliert wurde (gemessen von Therapieanfang bis hin zur 26. Woche) • Anzahl der Sprühstöße pro Tag (Ipratropiumbromid) (gemessen von Therapieanfang, bis hin zur 26. Woche) • Anzahl der Tage, innerhalb einer Woche, an denen Albuterol oder Levalbuterol inhaliert wurde (gemessen von Therapieanfang, bis hin zur 26. Woche) • Anzahl der Sprühstöße pro Tag (Albuterol, Levalbutamol) (gemessen von Therapieanfang, bis hin zur 26. Woche) • FEV₁ AUC_{0-6h}, in Woche 0, 3, 13, und 26 • Durchschnittlicher Wert der <i>Subject Global Evaluation</i>, im Vergleich zum Baseline-Wert, in Woche 12 und 26 • Durchschnittlicher Wert der <i>Investigator Global Evaluation</i>, in Woche 12 und 26 • BODE-Index, in Woche 13 und 26 • Durchschnittliche Veränderung des 6-Minütigen Lauftests, im Vergleich mit dem Baseline-Wert in Woche 0, 13, und 26 • Durchschnittlicher Wert des 6-Minütigen Lauftests • Durchschnittliches FEV₁, in Woche 3, 13 und 26 • Inzidenz der COPD-Exazerbationen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es ist unklar wie die Stichprobenzahl ermittelt wurde. Es bleibt daher unklar, ob ausreichend Power für das Aufzeigen von Wirksamkeitsunterschieden zwischen den Behandlungsarmen vorhanden war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2010
	der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach ethnischen Gruppen.
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Der Inhalator, der für die Formoterol-Gruppe verwendet wurde, um Placebo anstatt Arformoterol zu verabreichen, war nicht der gleiche der für die Verabreichung von Arformoterol verwendet wurde.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2010
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten wurden deskriptiv analysiert. Signifikanztests wurden, außer für den primären Sicherheitsendpunkt (COPD-Exazerbationen), für Sicherheitsdaten nicht durchgeführt. Stetige Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden durch Angabe von Anzahlen und Prozentsätzen dargestellt. Konfidenzintervalle für Mittelwerte basierten auf der T-Verteilung. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, da ihr Auftreten als zufällig gesehen wurde. Die LOCF-Methode wurde für FEV ₁ AUC ₀₋₆ -Endpunkte eingesetzt, um fehlende 6 Std FEV ₁ – Werte zu imputieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Ethnizität und Baseline-Krankheitsschwere (Unterteilt in Baseline-FEV ₁ -Sollwert < 30 %, 30 % bis < 50 % und ≥ 50 %) durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Formoterol 12mcg: 147 Arformoterol 15mcg: 149 Arformoterol 25mcg: 147 b) Formoterol 12mcg: 147 Arformoterol 15mcg: 149 Arformoterol 25mcg: 147 c) Formoterol 12mcg: 147 Arformoterol 15mcg: 149 Arformoterol 25mcg: 147
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Formoterol 12mcg Behandlung abgebrochen (n=39) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=1) Freiwilliger Austritt aus der Studie (n=15) Lost-to-follow-up (n=3) Protokollabweichungen (n=2) Unerwünschte Ereignisse (n=12) Sonstige (n=6) Gruppe 2: Arformoterol 15mcg Behandlung abgebrochen (n=49)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2010
		<p>Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=4) Freiwilliger Austritt aus der Studie (n=18) Lost-to-follow-up (n=4) Protokollabweichungen (n=4) Unerwünschte Ereignisse (n=15) Sonstige (n=4)</p> <p>Gruppe 3: Arformoterol 25mcg Behandlung abgebrochen (n=44) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=2) Freiwilliger Austritt aus der Studie (n=15) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollabweichungen (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=16) Sonstige (n=6)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Hanania 2010

Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Anzueto 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Anzueto 2009
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit der Kombinationstherapie Fluticasonpropionat/Salmeterol (FSC) im Vergleich zur Monotherapie mit Salmeterol</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von FSC gegenüber Salmeterol hinsichtlich der Wirksamkeit auf moderate und schwerwiegende COPD-Exazerbationen</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 52-wöchige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Analyse des primären Zielkriteriums wurde anstatt mit einer Poisson-Regression mit einer negativen Binomial-Regression analysiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD • Alter ≥ 40 Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • $FEV_1 \leq 50$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC \leq 70$ % • ≥ 1 COPD-Exazerbation innerhalb eines Jahres vor Screening, für deren Behandlung Antibiotika, Kortikosteroide oder eine stationäre Aufnahme notwendig waren <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen • Akute COPD-Exazerbation zum Zeitpunkt des Screenings • Gegenwärtig bestehende Asthma-Erkrankung • Begleitende Lungenerkrankung • Klinisch signifikante Anzeichen einer früher oder gegenwärtig bestehenden, nicht eingestellten Krankheit • Aktuelle Einnahme von langwirksamen Beta-Agonisten, Anticholinergika, inhalativen und oralen Kortikosteroide, Theophyllin, Prüfpräparate, Ritonavir oder Anti-Leukotrienen

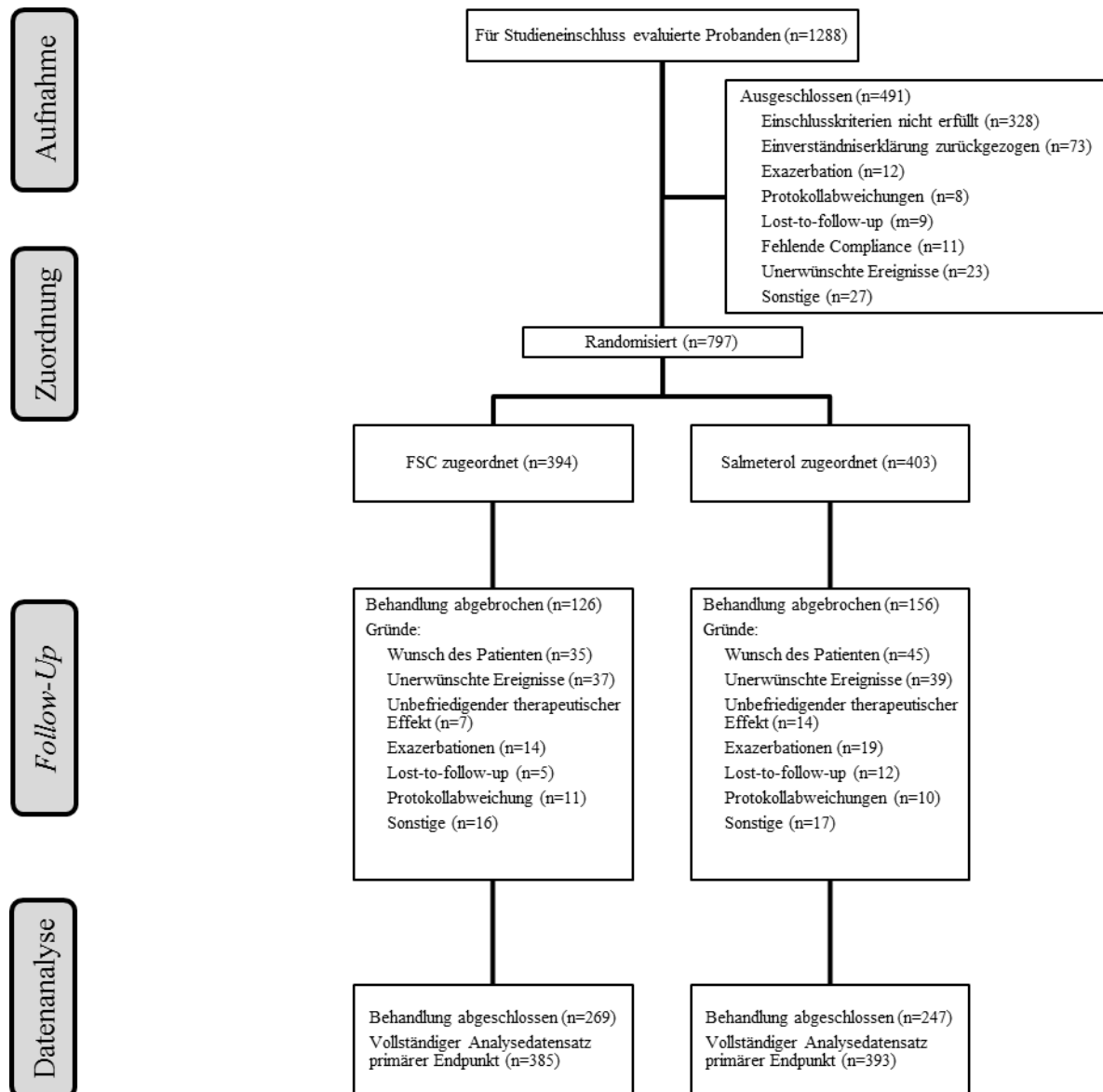
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Anzueto 2009
		<ul style="list-style-type: none"> • Lungenresektion bis zu einem Jahr vor Screening • Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 98 Studienzentren, davon 85 in den USA und 13 in Kanada</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: FSC 250/50 mcg zweimal täglich, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA)</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol 50 mcg zweimal täglich, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrate (moderate/schwere Exazerbationen) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrate aller Exazerbationen • Zeit bis zur ersten moderaten/ schweren COPD-Exazerbation • Zeit bis zur ersten moderaten/ schwerwiegenden COPD-Exazerbation, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden musste • Inzidenz der COPD-Exazerbationen • FEV₁ vor der morgendlichen Behandlung (Talspiegel-FEV₁) • Zeit bis zu jeder einzelnen moderaten/schwerwiegenden COPD-Exazerbation • Nächtliches Aufwachen aufgrund von COPD-Symptomen • Dyspnoe • Morgendlicher Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) • SGRQ-Gesamtscore in den Wochen 12, 28 und 52
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung (n=674) basierte auf dem Ziel, eine 21 %-ige Reduktion der moderaten und schwerwiegenden Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 90 % und einem Signifikanzniveau von 5 % festzustellen. Dabei wurde für eine Überdispersion von 1,5 adjustiert.
7b	Falls notwendig,	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Anzueto 2009
	Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrumsbasierte Blockrandomisierung, stratifiziert nach FEV ₁ -Reduktion durch Inhalation mit Albuterol
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Medikamente wurden mit dem DISKUS [®] -Inhalator verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Binomial-Regression (Unabhängige Variablen: Baseline-Krankheitsschweregrad, Reversibilität, Behandlungsgruppe, Behandlungslänge) Zeit bis zur ersten moderaten/ schweren Exazerbation: Kaplan-Meier,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Anzueto 2009
		<p>Cox-Regression (Unabhängige Variablen: Baseline-Krankheitsschweregrad, gepoolter Prüfarzt, Reversibilität, Behandlungsgruppe)</p> <p>Zeit bis zu jeder einzelnen moderaten/schweren Exazerbation: Anderson–Gill-Modell</p> <p>Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁), SGRQ: ANCOVA (Unabhängige Variablen: Baseline-Krankheitsschweregrad, gepoolter Prüfarzt, Reversibilität, Baseline)</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse des primären Endpunktes für Alter, Reversibilität, Raucherstatus und Lungenemphysem
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) FSC: 394 Salmeterol: 403</p> <p>b) FSC: Keine Angaben Salmeterol: Keine Angaben</p> <p>c) FSC: 385 Salmeterol: 393</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: FSC Behandlung abgebrochen (n=126) Gründe: Wunsch des Patienten (n=35) Unerwünschte Ereignisse (n=37) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=7) Exazerbationen (n=14) Lost-to-follow-up (n=5) Protokollabweichungen (n=11) Sonstige (n=16)</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=156) Gründe: Wunsch des Patienten (n=45) Unerwünschte Ereignisse (n=39)</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Anzueto 2009
		Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=14) Exazerbationen (n=19) Lost-to-follow-up (n=12) Protokollabweichungen (n=10) Sonstige (n=17)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2004 – Juni 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Anzueto 2009

Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rennard 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rennard 2009
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <p>Vergleich der Langzeitwirksamkeit und –Verträglichkeit zweier Dosen der Kombinationstherapie Budenosid/Formoterol pMDI (160/4,5 µg und 80/4,5 µg), Formoterol DPI (4,5 µg) und Placebo zweimal täglich bei Patienten mit COPD</p> <p>Hypothese:</p> <p>Überlegenheit von Budenosid/Formoterol pMDI gegenüber Formoterol DPI und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>12-monatige, randomisierte, doppelblinde, doppel-Dummy-, aktiv- und placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 40 Jahre • Klinisch diagnostizierte, symptomatische COPD für mehr als 2 Jahre • Raucheranamnese \geq 10 Packungsjahre • Präbronchodilatatorisches FEV₁ \leq 50 % des Sollwertes • Präbronchodilatatorisches FEV₁/FVC $<$ 70 % • mMRC-Wert (<i>modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>) \geq 2 • \geq 1 COPD-Exazerbation mit erforderlicher Einnahme oraler Kortikosteroide oder antibakterieller Medikamente innerhalb von 1-12 Monaten vor der 1. Visite <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma in der Krankengeschichte • Allergische Rhinitis (Diagnose vor dem 40. Lebensjahr) • Signifikante/instabile kardiovaskuläre Störungen • Klinisch signifikante Atemwegserkrankungen (außer COPD) • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Jegliche klinisch signifikante Begleiterkrankung, welche einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rennard 2009
		<p>vorzeitigen Studienabbruch bewirken bzw. die Studienergebnisse beeinflussen könnte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der COPD-Erhaltungstherapie • Erhöhter Bedarf an Notfallmedikation aufgrund verschlechterter Symptome innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Screening oder während der Run-in-Periode • Einnahme oraler/ophthalmischer nicht-kardioselektiver Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und oraler Kortikosteroide • Schwangere Frauen und stillende Mütter • Signifikante Erkrankung, welche die Sicherheit des Patienten gefährden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 237 Zentren in den USA, Europa und Mexiko</p> <p>Sponsor: AstraZeneca</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg BID, Inhalation mittels eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI)</p> <p>Gruppe 2: Budesonid/Formoterol 80/4,5 µg BID, Inhalation mittels eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI)</p> <p>Gruppe 3: Formoterol 4,5 µg BID, verabreicht durch einen Trockenpulverinhalator (DPI)</p> <p>Gruppe 4: Placebo BID</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ vor der Behandlung (Talspiegel-FEV₁) über den 12-monatigen Behandlungszeitraum • FEV₁ eine Stunde nach der Behandlung über den 12-monatigen Behandlungszeitraum <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC vor und 1 Std nach der Behandlung • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) täglich gemessen • Inspiratorische Kapazität (IC) vor und 1 Std nach der Behandlung (zum Zeitpunkt der Randomisierung, nach 6 und 12 Monaten) • FEV₁ 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 600, 720 min nach der Behandlung • Anzahl der COPD-Exazerbationen pro Patienten-Behandlungsjahr

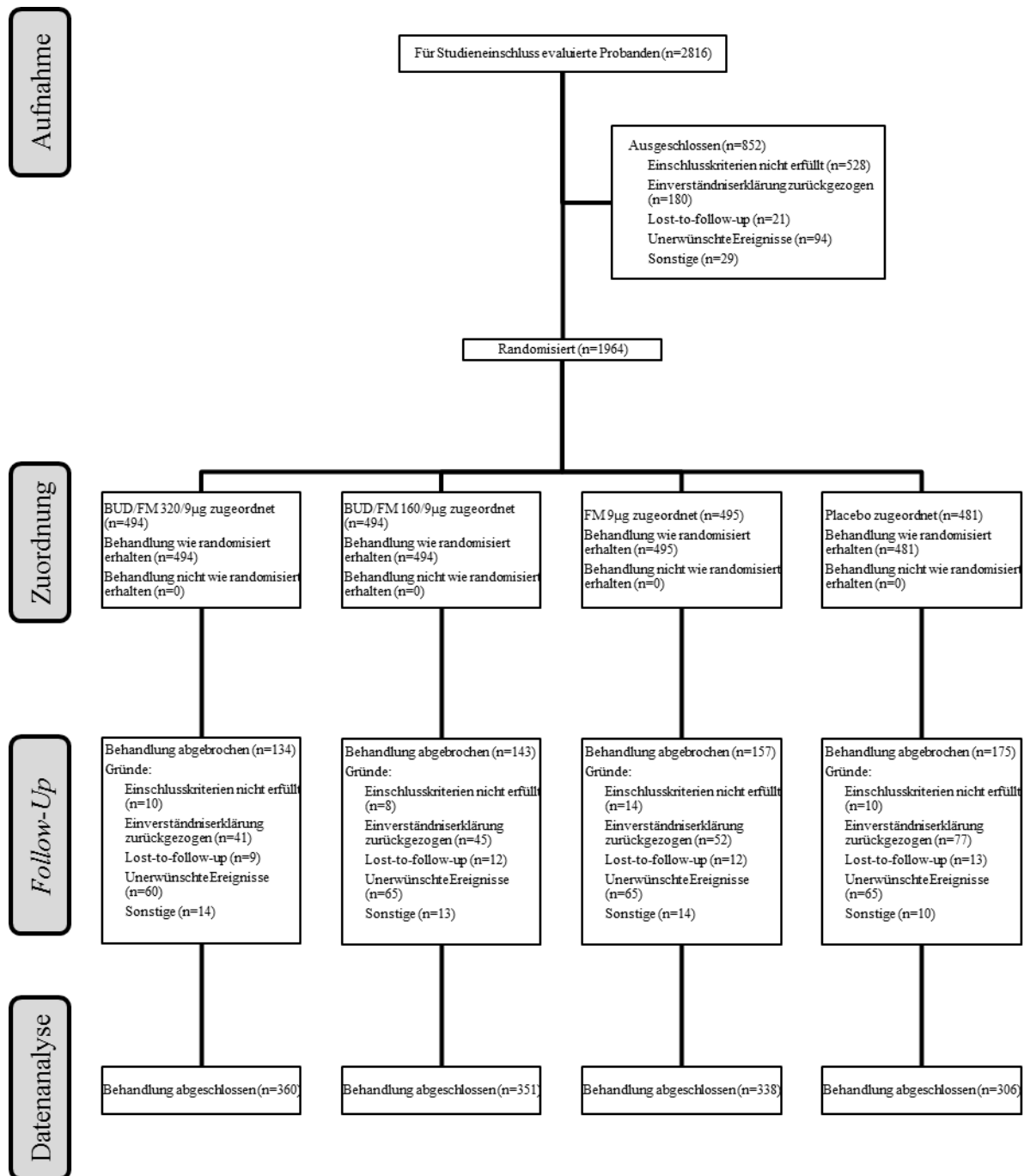
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rennard 2009
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • Atemnot, gemessen mit dem <i>Breathlessness Diary</i> (Dyspnoea-Score, gesamt und einzelne Skalen) • SGRQ-Gesamtscore nach 1, 2, 6, 12 Monaten • <i>Sleep-Score</i> • Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen • Gebrauch von Notfallmedikation • 24 Stunden Kortisol-Level im Urin • FEV₁ AUC_{0-12h}
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Stichprobengröße von 400 Patienten geschätzt, um einen Unterschied von 30 % in der Anzahl der Exazerbationen mit einer Power von 90 % auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen. Dabei wurde für Überdispersion von 2,3 adjustiert. Ausgehend von einer Standardabweichung von 0,3 l bot diese Stichprobengröße eine Power von > 95 %, um einen Unterschied von 0,1 l des FEV ₁ aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rennard 2009
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde unter zur Hilfenahme eines Doppel-Dummy-Designs durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Multiplizität wurde mittels eines hierarchischen Testverfahrens entgegnet. Dabei musste der Vergleich von Budenosid/Formoterol pMDI 160/4,5 µg BID und Formoterol DPI 4,5 µg BID bzw. Placebo BID bezüglich des primären Endpunkts signifikant sein, damit sekundäre Endpunkte analysiert wurden. Der primäre Endpunkt wurde mittels ANCOVA ausgewertet, welche für Behandlung, Land und Baseline-Wert adjustiert wurde. Sekundäre Endpunkte wurden entsprechend der primären Endpunkte analysiert. Jedoch wurde die Exazerbationsrate mittels einer Poisson-Regression ausgewertet, welche für Land und Unterschieden in der Randomisationszeit adjustiert waren. Zeit bis zur ersten Exazerbation wurden anhand von Kaplan-Meier-Plots dargestellt und mittels Log-Rank-Test analysiert. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, die klinisch relevant Veränderung der Atemnot aufwiesen, wurden mittels des Mantel-Haenszel-Tests analysiert, welcher für Land adjustiert war. 24 Std Kortisol-Level im Blut wurde mittels einer multiplikativen ANCOVA ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Inspiratorische Kapazität (IC) vor und 1 Stunde nach der Behandlung (zum Zeitpunkt der Randomisierung, nach 6 und 12 Monaten) wurde in einer Subgruppe von Patienten durchgeführt, die sich einverstanden erklärt hatten, in einem Zeitraum von 12 Stunden aufeinanderfolgende Spirometriemessungen durchführen zu lassen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) BUD/FM 320/9 mcg: 494 BUD/FM 160/9 mcg:494

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rennard 2009
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	FM 9 mcg: 495 Placebo: 481 b) BUD/FM 320/9 mcg: 494 BUD/FM 160/9 mcg:494 FM 9 mcg: 495 Placebo: 481 c) keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: BUD/FM 320/9 mcg Behandlung abgebrochen (n=134) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=10) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=41) Lost-to-follow-up (n=9) Unerwünschte Ereignisse (n=60) Sonstige (n=14) Gruppe 2: BUD/FM 160/9 mcg Behandlung abgebrochen (n=143) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=8) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=45) Lost-to-follow-up (n=12) Unerwünschte Ereignisse (n=65) Sonstige (n=13) Gruppe 3: FM 9 mcg Behandlung abgebrochen (n=157) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=14) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=52) Lost-to-follow-up (n=12) Unerwünschte Ereignisse (n=65) Sonstige (n=14) Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=175) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=10) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=77) Lost-to-follow-up (n=13) Unerwünschte Ereignisse (n=65)

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rennard 2009
		Sonstige (n=10)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	April 2005 – September 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Rennard 2009

Tabelle 4-264 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2008

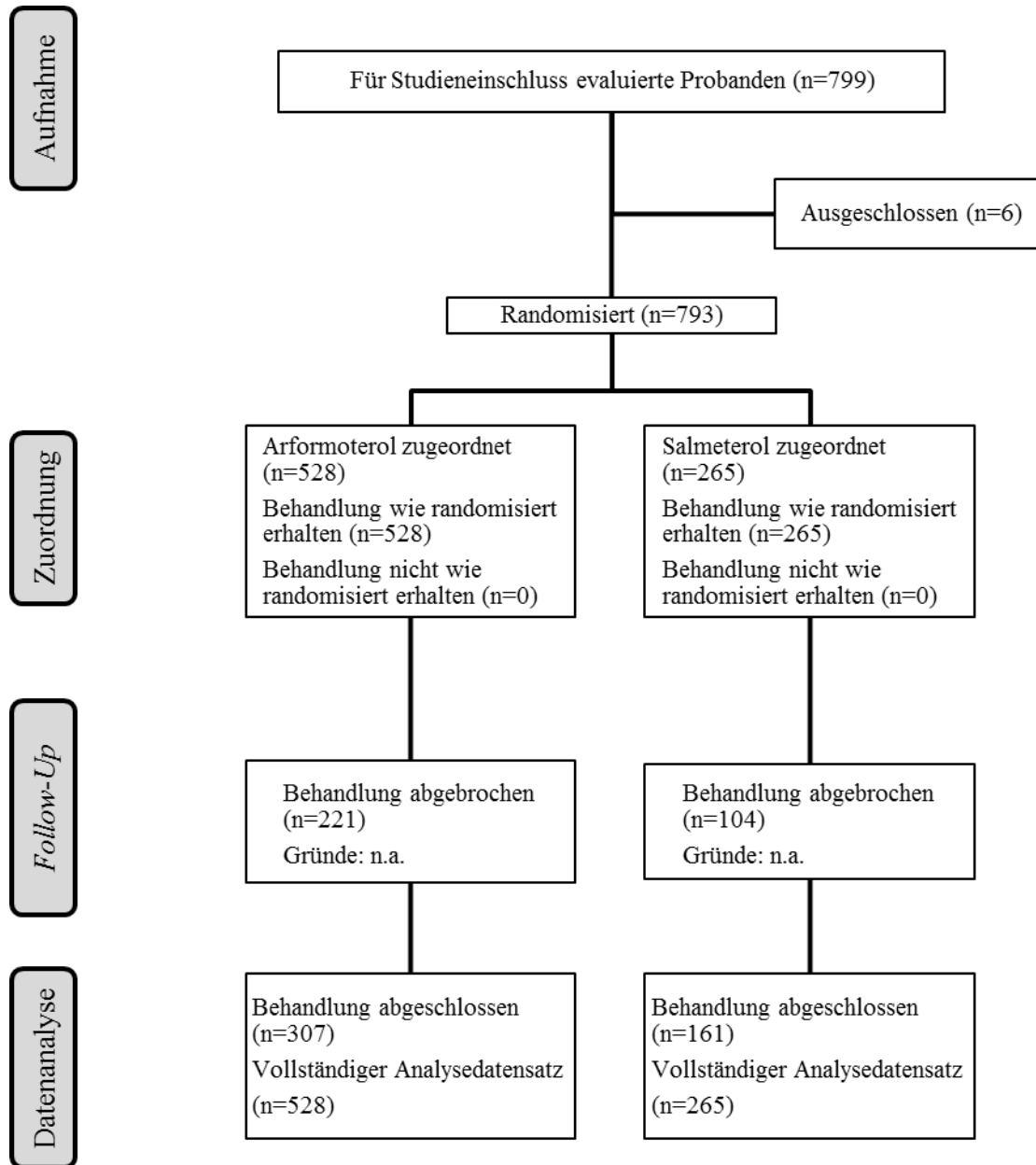
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2008
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Arformoterol und Salmeterol bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD Hypothese: Keine Hypothese da deskriptive Analyse
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 12-monatige, prospektive, <i>open-label</i> , multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte nicht-asthmatische COPD • Alter ≥ 35 Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Anamnese ≥ 15 Packungsjahren • mMRC (<i>modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>)-Wert ≥ 2 • $FEV_1 > 0,7$ l, $FEV_1/FVC \leq 70$ % und Baseline-$FEV_1 \leq 65$ % des Sollwertes Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohlicher oder instabiler respiratorischer Zustand 30 Tage vor dem Screening • Bestehende Asthma-Erkrankung • Andere respiratorische Erkrankungen • Operative Lungenvolumenreduktion von > 1 Lappen • und/oder Langzeitsauerstofftherapie • Veränderung des Behandlungsschemas 14 Tage vor dem ersten Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 85 Studienzentren, keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2008
		Sponsor: Sepracor Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Arformoterol 50 µg, QD, Zerstäuber Gruppe 2: Salmeterol 42 µg, BID, Inhalation mithilfe eines Dosieraerosols (MDI)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • 24-Stunden Holter-Kontrollparameter • Vitalzeichen • Kalium- und Glukoseblutwerte • COPD-Exazerbationsrate • Inzidenz der COPD-Exazerbationen • Gebrauch von Zusatz- oder Notfallmedikation • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) vor der Behandlung • Prozentuale Veränderung des Talspiegel- FEV₁ (Trough-FEV₁) vor der Behandlung im Vergleich zur Baseline • Spitzenspiegel-FEV₁ (Peak-FEV₁) im Vergleich zum Wert vor der Behandlung zu jeder Visite • Spitzenspiegel-FEV₁-Sollwert über 4 Stunden Erhebungszeitpunkte/Visiten: 3, 6, 9, 13, 26, 39 und 52 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahlenberechnung entfällt, da es sich um eine deskriptive Studie handelt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B.	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2008
	Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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), b) und c) nicht verblindet, da es sich um eine Open-Label-Studie handelte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfmedikamente wurden <i>open-label</i> verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik (Anzahlen und Prozentsätze) Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik • 95 % KI des Mittelwertes: FEV₁-Endpunkte • Unterschiede zwischen erster und weiteren Messungen einschließlich 95 % KI: Verträglichkeit
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Post-hoc Subgruppenanalysen wurden für Reversibilität des FEV ₁ (≥10% Veränderung) zum Zeitpunkt des Screenings, Lungenfunktion nach Prozentsatz des FEV ₁ -Sollwertes (< 30 %, ≥ 30 % bis < 50 % und ≥ 50 %) und nach Gebrauch inhalierter oder systemischer Steroide zu Beginn der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2008
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Arformoterol: 528 Salmeterol: 265 b) Arformoterol: 528 Salmeterol: 265 c) Arformoterol: 528 Salmeterol: 265
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Arformoterol Behandlung abgebrochen (n=221) Davon Abbruch auf Grund eines UEs (n=117) COPD UEs n=21 Cardiovaskular UEs n = 32 Gruppe 2: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=104) Davon Abbruch auf Grund eines UEs (n=45) COPD UEs n=10 Cardiovaskular UEs n = 11 Keine Angabe von Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Donohue 2008

Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferguson 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Ferguson 2008
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit von Fluticasonpropionat 500 mcg/Salmeterol 50 mcg (FSC) auf moderate bis schwerwiegende COPD-Exazerbationen im Vergleich zu Salmeterol 50 mcg Hypothese: Überlegenheit von FSC gegenüber Salmeterol
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und nicht schwangere Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Klinisch diagnostizierte COPD • Präbronchodilatatorisches (Albuterol) $FEV_1 \leq 50$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC \leq 70$ % • Raucher oder Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre • ≥ 1 COPD-Exazerbation innerhalb eines Jahres vor dem Screening, für deren Behandlung Antibiotika, orale Kortikosteroide oder eine stationäre Aufnahme notwendig waren Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung • Andere respiratorische Erkrankungen • COPD-Exazerbation zum Zeitpunkt des Screenings • Einnahme von langwirksamen Anticholinergika, Theophyllin, Ritonavir oder Leukotrienen • Unkontrollierte Erkrankung des Stoffwechsel, der Nieren sowie kardiovaskuläre, endokrine, neurologische, psychische, neuromuskuläre und gastrische Erkrankungen • Operative Lungenresektion innerhalb von einem Jahr vor dem ersten Screening

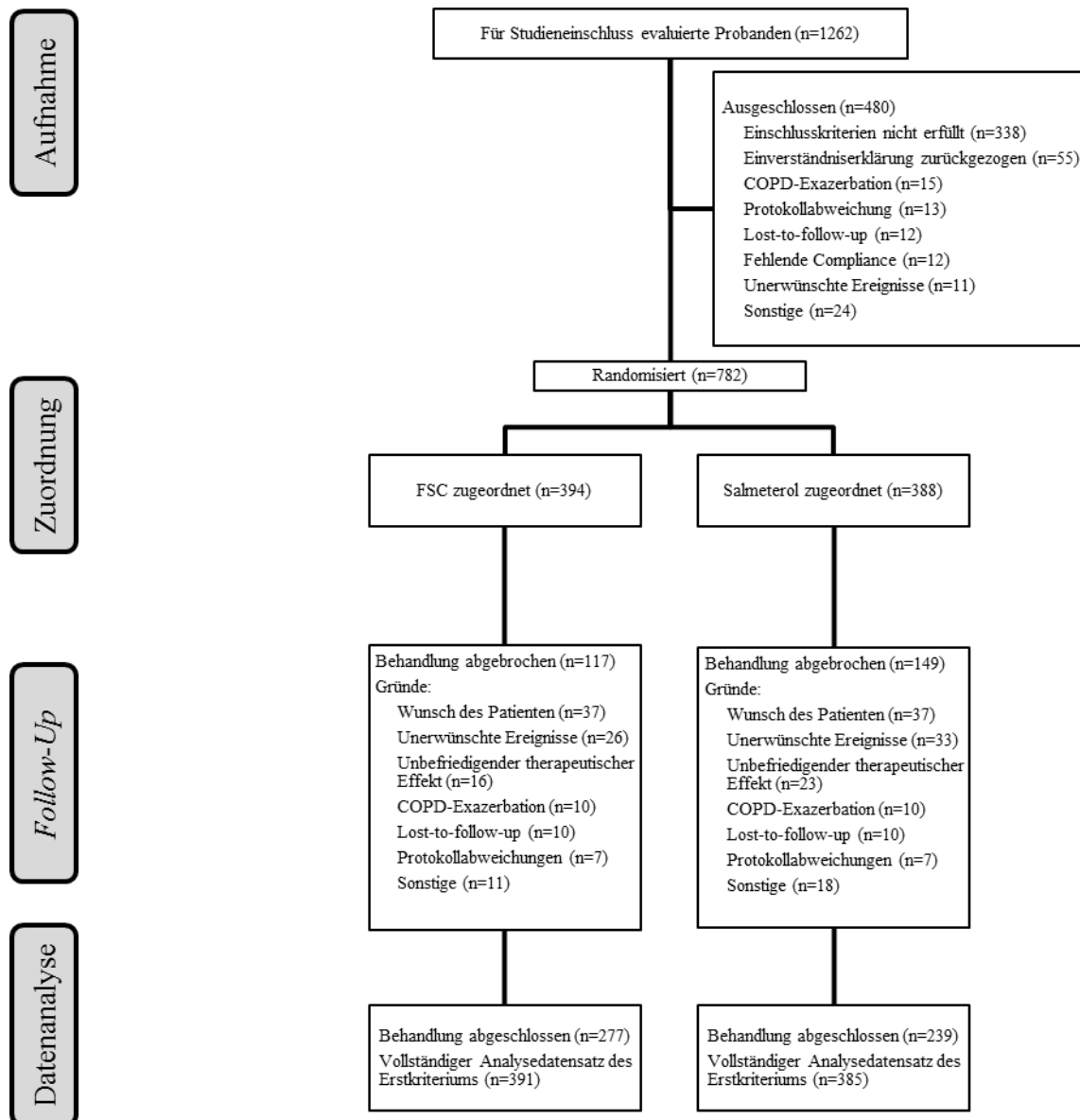
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Ferguson 2008
		<ul style="list-style-type: none"> Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm (EKG)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 94 Studienzentren, davon 82 in den USA und 12 in Kanada</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline US</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Fluticasonpropionat 500 mcg/Salmeterol 50 mcg (FSC) zweimal täglich, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA)</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol 50 mcg zweimal täglich, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> COPD-Exazerbationsrate (moderaten bis schwerwiegende COPD-Exazerbationen) <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur ersten moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbation COPD-Exazerbationsrate (für Exazerbationen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden mussten) FEV₁ vor der morgendlichen Behandlung (Talspiegel FEV₁) COPD-Exazerbationrate (alle Exazerbationen) Dauer der moderaten bis schwerwiegenden Exazerbationen Time-to-onset der moderaten bis schwerwiegenden Exazerbationen Genesungsdauer (Länge der Krankenhausaufenthalte und Einnahmedauer von oralen Kortikosteroiden) Dyspnoe-Score Nächtliches Erwachen aufgrund von COPD-Exazerbationen Einnahme von Albuterol Morgendlicher Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) SGRQ-Gesamtscore Atemnotscore
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 337 Patienten pro

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Ferguson 2008
	bestimmt?	Behandlungsgruppe vor, um mit einer Power von 90 % eine Reduktion von 21 % bei der Jahresrate der moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbationen in der FSC-Gruppe gegenüber der Salmeterol-Gruppe festzustellen (Signifikanzniveau = 0,05, nicht-adjustierte Jahresratenschätzung von 1,9 für FSC und 1,5 für Salmeterol). Daher wurden 775 Patienten rekrutiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrumsbasierte Blockrandomisierung; Stratifizierung basierend auf FEV ₁ -Ansprechen auf Albuterol beim Screening
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von	Alle Interventionen erfolgten über Inhalation mit dem DISKUS®-Inhalator.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Ferguson 2008
	Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Negative binomiale Regression: Vergleich der Jahresraten der moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen. Unabhängige Faktoren: Krankheitsschweregrad zu Studienbeginn, Prüfarzt, Reversibilität, Behandlungsgruppe, Behandlungsdauer.</p> <p>Kaplan-Meier-Kurve: Deskriptive Analyse der Zeit bis zur ersten moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbation.</p> <p>Cox-Regression: Vergleich der Zeit bis zur ersten moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbation zwischen den Behandlungsgruppen. Unabhängige Faktoren: Krankheitsschweregrad zu Studienbeginn, Prüfarzt, Reversibilität, Behandlungsgruppe.</p> <p>Anderson-Gill-Modell für wiederkehrende Ereignisse: Vergleich der Zeit zwischen jeder moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbation zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>ANCOVA: Vergleich des Talspiegel-FEV₁, Atemnotscores, nächtlichen Erwachens aufgrund von COPD-Exazerbationen, und der Einnahme von Albuterol zwischen den Behandlungsgruppen. Unabhängige Faktoren: Behandlungsgruppe, Prüfarzt, Reversibilität, Baseline-Wert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nein
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) FSC: 394 Salmeterol: 388</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) FSC: 391 Salmeterol: 385</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	<p>Gruppe 1: FSC Behandlung abgebrochen (n=117) Gründe:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Ferguson 2008
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Wunsch des Patienten (n=37) Unerwünschte Ereignisse (n=26) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=16) COPD-Exazerbation (n=10) Lost-to-follow-up (n=10) Protokollabweichungen (n=7) Sonstige (n=11)</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=149) Gründe: Wunsch des Patienten (n=37) Unerwünschte Ereignisse (n=33) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=23) COPD-Exazerbation (n=10) Lost-to-follow-up (n=10) Protokollabweichungen (n=7) Sonstige (n=18)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2004 – November 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Ferguson 2008

Tabelle 4-266 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tashkin 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier Dosen der Kombinationstherapie Budesonid/Formoterol mit den Einzelkomponenten, der Kombination der Einzelkomponenten und Placebo bei Patienten mit COPD.</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Budesonid/Formoterol gegenüber den Einzelkomponenten, der Kombination der Einzelkomponenten und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 6-monatige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD seit über 2 Jahren • Alter ≥ 40 Jahre • ≥ 1 COPD-Exazerbation mit erforderlicher Einnahme oraler Kortikosteroide und/oder antibakterieller Medikamente, oder stationärer Aufnahme innerhalb von 1-12 Monaten vor der 1. Visite • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Anamnese ≥ 10 Packungsjahren • Dokumentierter Gebrauch eines inhalierten kurzwirksamen Bronchodilatators als Notfallmedikation • Präbronchodilatatorisches $FEV_1 \leq 50$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC < 70$ % • mMRC-Wert (<i>modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>) ≥ 2 zum Zeitpunkt des Screenings • BCSS (<i>breathlessness, cough and sputum scale</i>)-Wert von ≥ 2 pro Tag, für mindestens die Hälfte der 2-wöchigen Run-in-Periode <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Einnahme von oralen Kortikosteroiden • Erkrankungen oder Störungen, die die Sicherheit des Patienten gefährden könnten • Allergische Rhinitis vor dem 40. Lebensjahr • Signifikante/instabile kardiovaskuläre Erkrankungen • Klinisch signifikante respiratorische Erkrankungen • Homozygoter Alpha-1-Antitrypsin-Mangel • Bedarf einer Ergänzung oder Abänderung der COPD-Erhaltungstherapie oder Notfallmedikation innerhalb 30 Tage vor dem Screening oder in der Run-in-Periode
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 194 Zentren in den USA, Tschechien, den Niederlanden, Polen und Südafrika</p> <p>Sponsor: AstraZeneca LP</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: BUD/FM 160/4,5 µg (2 Sprühstöße, 320/9 µg) zweimal täglich, Inhalation mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols</p> <p>Gruppe 2: BUD/FM 80/4,5 µg (2 Sprühstöße, 160/9 µg), zweimal täglich, Inhalation mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols</p> <p>Gruppe 3: BUD 160 µg (2 Sprühstöße, 320 µg) + FM 4,5 µg (2 Sprühstöße, 9 µg) zweimal täglich, Inhalation mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI; AstraZeneca, Charnwood, Loughborough, UK) bzw. Trockenpulverinhalators (Turbuhaler[®], AstraZeneca, Södertälje, Schweden)</p> <p>Gruppe 4: BUD 160 µg (2 Sprühstöße, 320 µg) zweimal täglich, Inhalation mithilfe eines treibgasbetriebenen Dosieraerosols (pMDI; AstraZeneca, Charnwood, Loughborough, UK)</p> <p>Gruppe 5: FM 4,5 µg (2 Sprühstöße, 9 µg) zweimal täglich, Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators (Turbuhaler[®], AstraZeneca, Södertälje, Schweden)</p> <p>Gruppe 6: Placebo BID</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) vor der Behandlung und 1 Std

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
	zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>danach</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspiratorische Kapazität (IC) vor der Behandlung und 1 Std danach • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) morgens und abends • FEV₁ AUC_{0-12h} • FEV₁ nach 12 Std • Maximales FEV₁ • Klinisch relevante Veränderung des Dyspnoe-Scores von $\geq 0,2$ Einheiten (basierend auf Einträgen im <i>Breathlessness Diary</i>) • SGRQ-Gesamtscore im Vergleich mit der Baseline • Klinisch relevante Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von ≥ 4 Einheiten • COPD-Exazerbationen, die einer Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder einer Hospitalisierung bedurften • Werte für Husten, Sputum, Schlaf, Notfallmedikation (Patiententagebuch) <p>Visiten:</p> <p>Screening, 2 Wochen und 1, 2, 4 und 6 Monate nach der Randomisierung</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 0,3 l wurde eine Stichprobengröße von 190 Patienten pro Studienarm berechnet, um einen Unterschied von 0,1 l des primären Endpunkts, mit mindestens 90 % Power auf einem Signifikanzniveau von 5 %, aufzuzeigen. Diese Stichprobengröße bot eine Power von 80-90 % für das Aufzeigen von Unterschieden des Dyspnoe-Scores und des SGRQ-Gesamtscores.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilungssequenz wurde computer-gestützt erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt (ausgeglichene Größe der Blöcke).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
	concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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 Zuteilungssequenz wurde computer-gestützt erzeugt.
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde im Doppel-Dummy-Design durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA • Kovariaten: Behandlung, Land, Baseline <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA: Veränderung im Vergleich zu Baseline • Cochran-Mantel-Haenszel-Test: Prozentsatz der Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung des SGRQ-Gesamtscores von ≥ 4 Einheiten (adjustiert für Land) • Poisson-Regression: Anzahl von COPD-Exazerbationen (adjustiert für Land, Unterschiede in der Randomisierungszeit und Überdispersion) <p>Primärer Endpunkt und wichtige sekundäre Endpunkte (keine genaueren Angaben): Analysen wurde mittels eines sequenziellen Testverfahrens für multiples Testen adjustiert, wodurch der Typ-1-Fehler konstant auf 5 % gehalten wurde.</p>

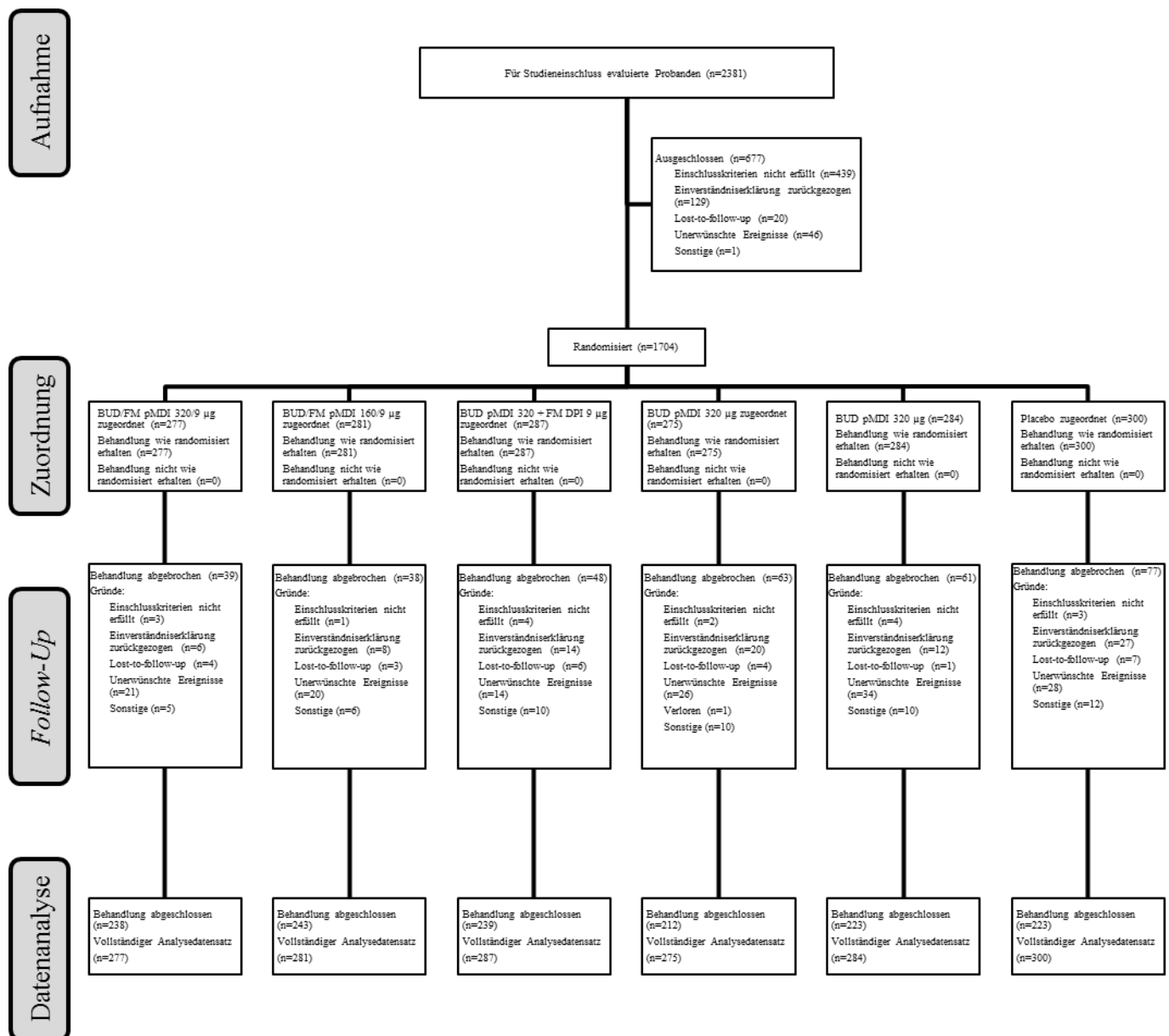
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Sensitivitätsanalyse mittels eines Interaktionsterms auf Region und Behandlung wurde durchgeführt, um unterschiedliche Behandlungseffekte in den Regionen zu testen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>BUD/FM pMDI 320/9 mcg: 277 BUD/FM pMDI 160/9 mcg: 281 BUD pMDI 320 + FM DPI 9 mcg: 287 BUD pMDI 320 mcg: 275 FM DPI 9 mcg: 284 Placebo: 300</p> <p>b)</p> <p>BUD/FM pMDI 320/9 mcg: 277 BUD/FM pMDI 160/9 mcg: 281 BUD pMDI 320 + FM DPI 9 mcg: 287 BUD pMDI 320 mcg: 275 FM DPI 9 mcg: 284 Placebo: 300</p> <p>c)</p> <p>BUD/FM pMDI 320/9 mcg: 277 BUD/FM pMDI 160/9 mcg: 281 BUD pMDI 320 + FM DPI 9 mcg: 287 BUD pMDI 320 mcg: 275 FM DPI 9 mcg: 284 Placebo: 300</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: BUD/FM pMDI 320/9 mcg Behandlung abgebrochen (n=39) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=3) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=6) Lost-to-follow-up (n=4) Unerwünschte Ereignisse (n=21) Sonstige (n=5)</p> <p>Gruppe 2: BUD/FM pMDI 160/9 mcg Behandlung abgebrochen (n=38) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=1)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
		<p>Einverständniserklärung zurückgezogen (n=8) Lost-to-follow-up (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=20) Sonstige (n=6)</p> <p>Gruppe 3: BUD pMDI 320 + FM DPI 9 mcg Behandlung abgebrochen (n=48) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=4) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=14) Lost-to-follow-up (n=6) Unerwünschte Ereignisse (n=14) Sonstige (n=10)</p> <p>Gruppe 4: BUD pMDI 320 mcg Behandlung abgebrochen (n=63) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=2) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=20) Lost-to-follow-up (n=4) Unerwünschte Ereignisse (n=26) Verloren (n=1) Sonstige (n=10)</p> <p>Gruppe 5: FM DPI 9 mcg Behandlung abgebrochen (n=61) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=4) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=12) Lost-to-follow-up (n=1) Unerwünschte Ereignisse (n=34) Sonstige (n=10)</p> <p>Gruppe 6: Placebo Behandlung abgebrochen (n=77) Gründe: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=3) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=27) Lost-to-follow-up (n=7) Unerwünschte Ereignisse (n=28) Sonstige (n=12)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	April 2005 – Dezember 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Tashkin 2008

Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tashkin 2008 UPLIFT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Langzeitwirksamkeit von Tiotropiumbromid über einen Zeitraum von 4 Jahren Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo in Bezug auf Wirksamkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 4-jährige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab drei Änderungen der Methodik nach Studienbeginn: 1) Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D 2) Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D bei Patienten, die die Studie frühzeitig abgebrochen haben 3) Todesursachen werden auch von einem externen Komitee untersucht Die Messwerte der inspiratorischen Kapazität (IC) wurden nach Abschluss der Studie aus den Messungen des SVC gewonnen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einverständniserklärung • Klinisch diagnostizierte COPD • Alter ≥ 40 Jahre • Männer und Frauen • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Anamnese ≥ 10 Packungsjahre • postbronchodilatatorisches (30 Minuten) $FEV_1 \leq 70$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC < 70$ % • Stabile Atemwegsmedikation innerhalb von 6 Wochen vor der zweiten Visite • Fähigkeit, einen HandiHaler® (Boehringer Ingelheim) zu benutzen • Lungenfunktionsmessung möglich Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende Erkrankung, die die Studienteilnahme oder Studienergebnisse beeinflusst • Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
		<ul style="list-style-type: none"> • Instabile oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung, die innerhalb eines Jahres vor der Studie, behandelt wurde oder einen Behandlungswechsel benötigte • Krankenhausaufenthalt nach Herzinsuffizienz in NYHA-Stadium III oder IV innerhalb von einem Jahr vor Studienbeginn • Asthma-Erkrankung • Zystische Fibrose, Bronchiektasie, interstitielle Lungenerkrankung oder einer thromboembolische Lungenerkrankung • Aktive Tuberkulose • Lungenresektion oder Thorakotomie • Lungentransplantation oder operative Lungenvolumenreduktion • Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn • Atemwegsinfektion innerhalb von 4 Wochen vor Screening oder während des Basiszeitraums • COPD-Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor Studienbeginn • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika oder Laktose • Moderate bis schwerwiegende Nierenerkrankung • Engwinkelglaukom • Benigne Prostatahyperplasie oder Blasenhalsostruktion. Studienteilnahme möglich, wenn Erkrankung durch Behandlung unter Kontrolle ist. • Unregelmäßig Einnahme von oralen Kortikosteroiden • Sauerstofftherapie >12 Stunden/Tag • Alkohol- oder Drogenmissbrauch, innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn • Einnahme von oralen Kortikosteroiden in fluktuierenden Dosen oder >10 µg/Tag • Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb eines Monats vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 490 Studienzentren in 37 Ländern weltweit (keine weiteren Angaben)</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim, Inc. und Pfizer</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Inhalation von 18 µg Tiotropiumbromid einmal täglich mit dem HandiHaler[®]-Inhalator (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) Nach Ablauf der Studie: Inhalation von 40 µg Ipratropium viermal täglich für 30 Tage</p> <p>Gruppe 2: Inhalation von Placebo einmal täglich mit dem HandiHaler[®]-Inhalator (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) Nach Ablauf der Studie: Inhalation von 40 µg Ipratropium viermal</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
		täglich für 30 Tage
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückgangsrate des FEV₁ vor der Bronchodilatation (Talspiegel-FEV₁): Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des FEV₁ nach Bronchodilatation: Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückgangsrate des Talspiegel-FEV₁: Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate des FEV₁ nach Bronchodilatation: Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate der inspiratorischen Kapazität (IC) vor Bronchodilatation: Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate der IC nach Bronchodilatation: Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate der IC vor Bronchodilatation: Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate der IC nach Bronchodilatation Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des FVC vor Bronchodilatation: Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des FVC nach Bronchodilatation Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des SVC vor Bronchodilatation Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des SVC nach Bronchodilatation Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des SGRQ-Gesamtscores: Tag 30 im Vergleich zu Jahr 4 • Rückgangsrate des FVC vor Bronchodilatation: Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate des FVC nach Bronchodilatation Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate des SVC vor Bronchodilatation: Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Rückgangsrate des SVC nach Bronchodilatation Tag 1 im Vergleich zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Zeit bis zur ersten COPD-bedingten Exazerbation • Inzidenz von COPD-Exazerbationen (Anzahl und Anteil der

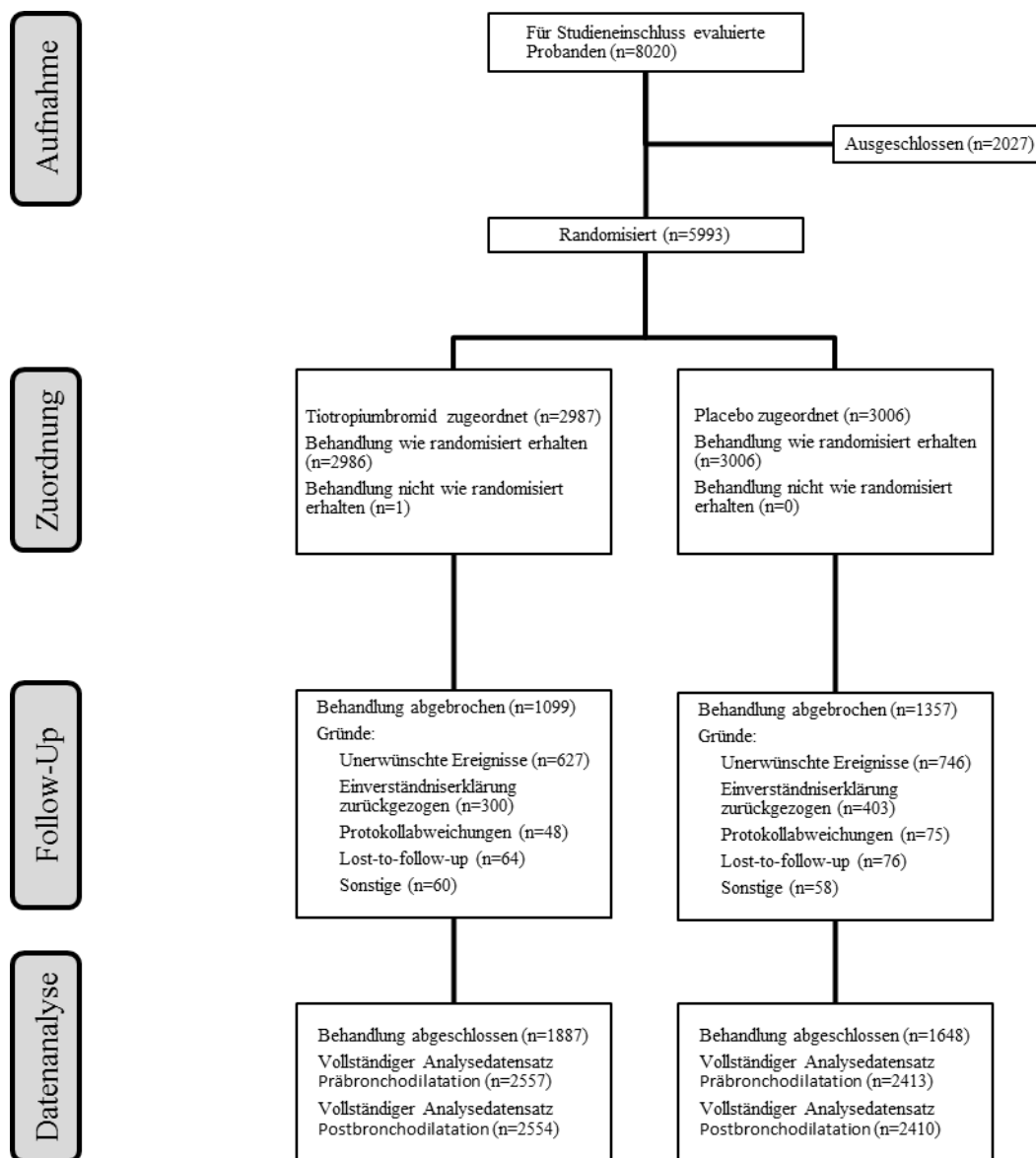
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
		<p>Patienten mit mind. einer COPD- Exazerbation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Tage mit COPD-bedingten Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl der COPD-bedingten Exazerbationen, adjustiert an die Behandlungsexposition • Zeit bis zur ersten COPD-bedingten Exazerbation, die zu Krankenhausaufenthalt führt • Inzidenz der COPD-Exazerbationen, die zu Krankenhausaufenthalten führen: Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-bedingten, schwerwiegenden Exazerbation • Anzahl der schwerwiegenden COPD-bedingten Exazerbationen, die zu Krankenhausaufenthalt führen • Anzahl der Tage mit schwerwiegenden, COPD-bedingten Exazerbationen, die zu Krankenhausaufenthalt führen • Geschätzte Anzahl von schwerwiegenden COPD-bedingten Exazerbationen, die zu Krankenhausaufenthalt führen, pro Patientenjahr • Talspiegel-FEV₁ nach Monat 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 • FEV₁ nach Bronchodilatation nach Monat 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 • FVC vor Bronchodilatation nach Monat 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 • FVC nach Bronchodilatation nach Monat 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 • SGRQ-Gesamtscore nach Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 • Anzahl und Anteil der verstorbenen Patienten bis zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Zeit bis zum Tod • Anzahl und Anteil der an einer Erkrankung der unteren Atemwege verstorbenen Patienten bis zum Abschluss der verblindeten Behandlung (Jahr 4) + 30 Tage • Inzidenzrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde unter Annahme einer Standardabweichung von 90 ml des primären Endpunkts FEV ₁ und einem Signifikanzniveau von 5 % bestimmt, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied von 15 ml zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Darüber hinaus ging der geschätzte Anteil von 40% Rauchern in die Fallzahlberechnung ein, um eine adäquate Subgruppenanalyse des Raucherstatus zu ermöglichen. Auf Grundlage einer angenommenen Abbruchquote von 35 % wurden 5993 Personen randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergestützte Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Blockrandomisierung (n=4), stratifiziert nach Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Ausgabe der Studienmedikation erfolgte verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale, computergestützte Randomisierung. Zuteilung der Patienten über interaktives Spachdialogsystem.
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikamente wurden mit einem identischen Inhalator eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	<i>Random effects</i> -Modell: Analyse der primären Endpunkte sowie der sekundären Endpunkte FVC, SVC, IC und SGRQ-Gesamtwert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
	sekundären Zielkriterien	<p>Behandlung als <i>fixed effects</i>.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten: Maximum-Likelihood-Methode</p> <p>Sensitivitätsanalyse für FEV₁-Rate/Veränderung, adjustiert nach Baseline-FEV₁, Raucherstatus, Geschlecht, Alter und Größe</p> <p>Heterogenitätsanalyse der Subgruppen: Test auf Interaktion zwischen der Behandlungs-gruppe und dem Baselinefaktor</p> <p>Wilcoxon-Mann-Whitney-Test: Vergleich der Exazerbationsraten</p> <p>Log-Rank-Test: Vergleich der Zeit bis zur ersten COPD-bedingten Exazerbation und COPD-bedingten Krankenhausaufenthalten</p> <p>Cox-Regression zur Berechnung von <i>hazard ratios</i></p> <p>Kaplan–Meier-Kurven: Wahrscheinlichkeit von COPD-bedingten Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten</p> <p>Poisson-Regression: Anzahl der COPD-bedingten Exazerbationen und Tagen mit COPD-bedingten Exazerbationen</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden bei Studienbeginn/Baseline (ja/nein) • Einnahme von langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika bei Studienbeginn/Baseline (ja/nein) • Alter (<55, ≥55 und <65, ≥65 und <75, ≥75) • Geschlecht (Frauen vs. Männer) • COPD-Schweregrad (GOLD-Schweregrad, Baseline-FEV₁ </≥60%) • Inzidenz der Exazerbationen • Studienabbruch (Ja/Nein) • Region (Asien, Osteuropa, Latein Amerika, USA, Westeuropa) • Ethnische Gruppe • Reversibilität (Ja/Nein) • BMI (<20, ≥20 und <25, ≥25 und <30, ≥30) <p><i>Post hoc</i> Subgruppenanalyse der Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden bei Studienbeginn/Baseline • Einnahme von langwirksamen Beta-Agonisten bei Studienbeginn/Baseline
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tashkin 2008 UPLIFT
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tiotropiumbromid: 2987 Placebo: 3006 b) Tiotropiumbromid: 2986 Placebo: 3006 c) Tiotropiumbromid: 2557/2554 (Präbronchodilatation/Postbronchodilatation) Placebo: 2413/2410 (Präbronchodilatation/Postbronchodilatation)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Tiotropiumbromid Behandlung abgebrochen (n=1099) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=627) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=300) Protokollabweichungen (n=48) Lost-to-follow-up (n=64) Sonstige (n=60) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=1357) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=746) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=403) Protokollabweichungen (n=75) Lost-to-follow-up (n=76) Sonstige (n=58)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2002 – Februar 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Tashkin 2008 UPLIFT

Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tonnel 2008 TIPHON

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tonnel 2008 TIPHON
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Untersuchung der Wirkung einer 9-monatigen Tiotropiumbromid (18 µg)-Therapie auf die Lebensqualität bei Patienten mit moderater oder schwerwiegender COPD Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 9-monatige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Prä- und postbronchodilatatorisches FEV₁ 20 %-70 % des Sollwertes • FEV₁/FVC ≤ 70 % Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie in der Krankengeschichte • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Atemwegsinfektion innerhalb von 6 Wochen vor Screening • Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Screening • Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz oder Lungenödem innerhalb von 3 Jahren vor Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 123 Zentren in Frankreich Sponsor: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG und Pfizer France

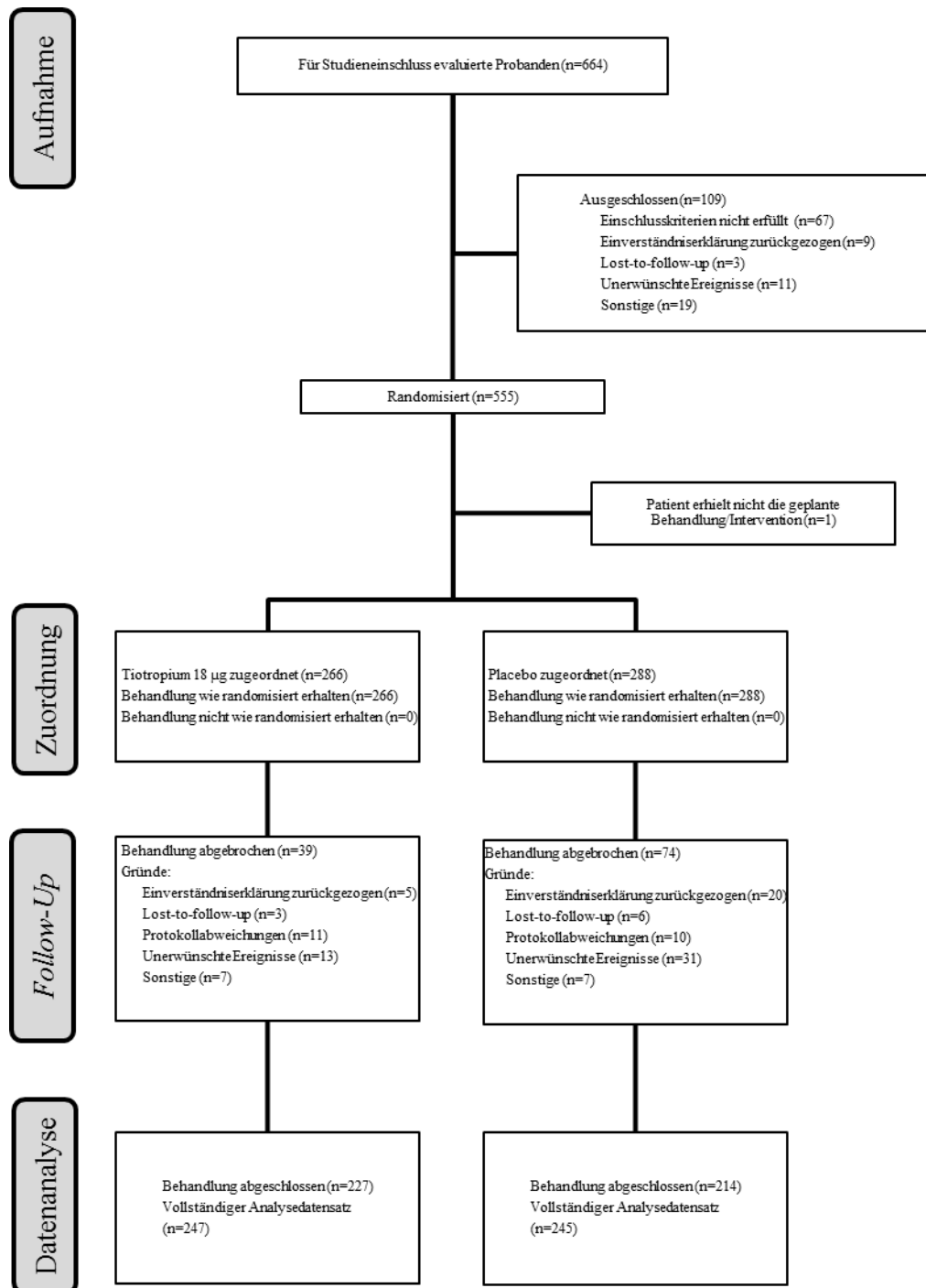
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tonnel 2008 TIPHON
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 mcg einmal täglich, Inhalation mithilfe des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim GmbH Deutschland) Gruppe 2: Placebo einmal täglich, Inhalation mithilfe des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim GmbH Deutschland)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4 Einheiten beim SGRQ) nach 9 Monaten Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Gesamtscore • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁), 30 Minuten vor der Verabreichung des Medikaments, am ersten Tag • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁), 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments, im 3., 6., und 9. Monat der Studie • Veränderung des FEV₁ im Vergleich zur Baseline • FVC, 30 Minuten vor der Verabreichung des Medikaments, am ersten Tag • FVC, 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments, im 3., 6., und 9. Monat der Studie • Veränderung der FVC im Vergleich zur Baseline • SVC, 30 Minuten vor der Verabreichung des Medikaments, am ersten Tag • SVC, 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments, im 3., 6., und 9. Monat der Studie • Veränderung der SVC im Vergleich zur Baseline • Inspiratorische Kapazität (IC), 30 Minuten vor der Verabreichung des Medikaments, am ersten Tag • Inspiratorische Kapazität (IC), 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments, im 3., 6., und 9. Monat • Veränderung der inspiratorischen Kapazität (IC) im Vergleich zur Baseline • Forciertes Inspirationsvolumen in einer Sekunde (FIV₁), 30 Minuten vor der Verabreichung des Medikaments, am ersten Tag • FIV₁, 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikaments, im 3., 6., und 9. Monat • Veränderung des FIV₁ im Vergleich zur Baseline • Anzahl der COPD-Exazerbationen innerhalb der 9-monatigen Studie • Inzidenz von COPD-Exazerbationen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tonnel 2008 TIPHON
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Stichprobengröße von 234 Patienten pro Behandlungsgruppe wurde berechnet, um einen Unterschied von 13 % (basierend auf Ergebnissen früherer Studien) des primären Endpunkts mit einer Power von 80 % aufzuzeigen (32 % und 45 % Responder für Placebo und Tiotropiumbromid, zweiseitiger Chi-Quadrat-Test auf 5 %-igem Signifikanzniveau).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergeneriertes Randomisierungsschema
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blockgröße: 4 Einheiten), keine Stratifizierung
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	Ein Computer führte die Zuteilung durch. Keine weiteren Angaben
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?	Keine Angaben
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	a) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tonnel 2008 TIPHON
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen wurden mithilfe des HandiHaler [®] verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Zentrum.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: ANCOVA für alle HRQoL- und Spirometrieendpunkte mit Baseline-Werten als Kovariaten. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die Anzahl der Tage mit Exazerbationen Exakter Test nach Fisher für die Anzahl der Exazerbationen. Kaplan-Meier-Schätzer mittels Log-Rank-Tests für paarweise Vergleiche der Behandlungen bezüglich der Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>4 definierte Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) COPD-Schweregrad ($FEV_1 >$ oder < 50 % des Sollwertes) 2) FEV_1-Reversibilität bei Baseline 3) Begleitende Einnahme inhalativer Kortikosteroide (ja/nein) 4) Auftreten von Exazerbationen (ja/nein) <p>Die Subgruppenanalyse der SGRQ-Responder wurde mittels einer Kovarianzanalyse analysiert, wobei die Intervention, Subgruppe und Subgruppeinteraktion nach Art der Behandlung als Faktoren und die Baseline als Kovariate verwendet wurde.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Tiotropiumbromid 18 mcg: 266 Placebo: 288</p> <p>b) Tiotropiumbromid 18 mcg: 266 Placebo: 288</p> <p>c) Tiotropiumbromid 18 mcg: 247 Placebo: 245</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 mcg Behandlung abgebrochen (n=39) Gründe:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Tonnel 2008 TIPHON
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Einverständniserklärung zurückgezogen (n=5) Lost-to-follow-up (n=3) Protokollabweichungen (n=11) Unerwünschte Ereignisse (n=13) Sonstige (n=7) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=74) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=20) Lost-to-follow-up (n=6) Protokollabweichungen (n=10) Unerwünschte Ereignisse (n=31) Sonstige (n=7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme der Probanden/ Patienten: Mai 2002 – Juni 2003 Nachbeobachtung: August 2002 – April 2004
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Tonnel 2008 TIPHON

Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Aaron 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Aaron 2007
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von Tiotropiumbromid in Kombination mit Salmeterol, Fluticason/Salmeterol oder Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p>Hypothese: Tiotropiumbromid in Kombination mit Salmeterol oder Fluticason/Salmeterol verbessert klinische Endpunkte im Vergleich zur Kombinationstherapie Tiotropiumbromid mit Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 1-jährige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate oder schwere COPD mit ≥ 1 Exazerbation innerhalb eines Jahres vor Screening, für deren Behandlung Antibiotika oder Kortikosteroide notwendig waren • Alter ≥ 35 Jahre • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Dokumentierte Atemwegsobstruktion, postbronchodilatatorisches $FEV_1 < 65\%$ des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC < 70\%$ <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma-Erkrankung, diagnostiziert vor dem 40. Lebensjahr • Klinisch diagnostizierte, chronische, kongestive Herzinsuffizienz mit anhaltender Linksherzinsuffizienz • Einnahme von Prednison • Dokumentierte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Tiotropiumbromid, Salmeterol oder Fluticason/Salmeterol • Dokumentierter hoher Schweregrad bei Glaukom oder Harnwegsobstruktion • Lungentransplantation oder operative Lungenvolumenreduktion • Diffuse bilaterale Bronchiektasie

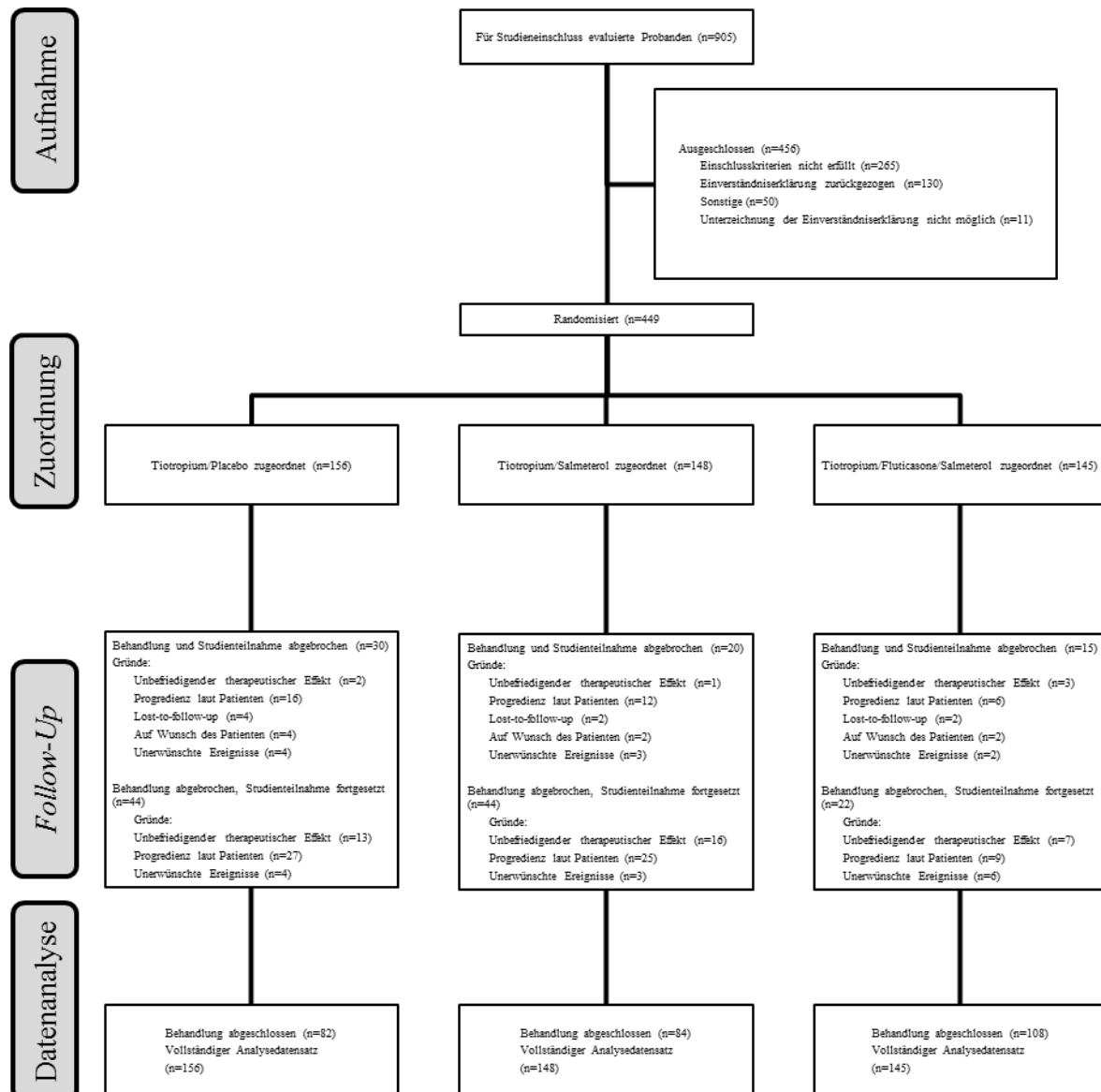
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Aaron 2007
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen und stillende Mütter • Akute COPD-Exazerbation, die mit Antibiotika oder Steroiden behandelt wird. Möglicher Studieneinschluss/ erneutes Screening 28 Tage, nachdem die Behandlung abgeschlossen ist. • Fehlende Möglichkeit zur Einverständniserklärung aufgrund von Sprachbarrieren oder geistiger Beeinträchtigung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 27 medizinische Universitäts- und Gemeindezentren in Kanada</p> <p>Sponsor: Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Ontario Thoracic Society</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 mcg (Spiriva[®], Boehringer Ingelheim Pharma) einmal täglich, plus 2 Sprühstöße Placebo</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid 18 mcg einmal täglich (Spiriva[®]) plus 2 Sprühstöße Salmeterol 25 mcg pro Sprühstoß (Serevent[®], GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 3: Tiotropiumbromid 18 mcg einmal täglich (Spiriva[®]) plus 2 Sprühstöße Fluticason/Salmeterol 250/25 mcg pro Sprühstoß (Advair[®], GlaxoSmithKline)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von COPD-Exazerbationen (Anteil der Patienten mit ≥ 1 COPD-Exazerbation) nach 52 Wochen <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl der COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr) • Anzahl der Exazerbationen, die notfallmedizinisch behandelt wurden • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von COPD • Rate schwerer COPD-Exazerbationen, welche eine stationäre Aufnahme erforderten • Anzahl aller Krankenhausaufenthalte • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) • FVC • TDI-Fokal-Score • SGRQ-Gesamtscore • <i>Chronic Respiratory Disease Questionnaire</i> (CRDQ) • <i>Chronic Respiratory Questionnaire</i> (CRQ) Dyspnoe-Skala

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Aaron 2007
		<ul style="list-style-type: none"> • Notfallmedikation mit Salbutamol • Abbruchquote
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme eines klinisch relevanten Unterschieds von 18 % und einem Baseline-Risiko von 55 % für COPD-bedingte Exazerbationen wurde eine Mindestteilnehmerzahl von 130 Patienten pro Gruppe berechnet, um eine Power von 80 % zu erreichen. Aufgrund der angenommenen Drop-out-Rate von 5 % wurden 144 Patienten pro Gruppe randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergestütztes System zur Erstellung der Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit variabler Größe (9 oder 12), stratifiziert nach Studienzentrum
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	Zentrale Vergabe der Behandlungsfolge. Weder das medizinische Personal vor Ort noch die Patienten selber erhielten Kenntnis der Behandlungsfolge.
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?	Computergestütztes System
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a), b) und c) verblindet Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Aaron 2007
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Patienten nahmen ihre Medikation über einen Handihaler® (Tiotropiumbromid) bzw. ein treibgasbetriebenen Dosieraerosols (Salmeterol, Fluticason/Salmeterol, Placebo) ein. Der Geschmack und das Aussehen von Salmeterol, Fluticason/Salmeterol und Placebo waren identisch. Die Verpackungen sahen identisch aus und waren manipulationssicher.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Chi-Quadrat-Test Adjustierung der Rohprozentdaten über logistische Regression (Studienzentrum, Alter, Geschlecht, Stärke der Baseline-Atemwegsobstruktion, Raucherstatus, Komorbidität) Sekundäre Endpunkte: Anzahl der COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr: Poisson-Regression SGRQ, TDI, FEV ₁ : gemischtes Modell Zeit bis zur ersten COPD-bedingten Exazerbation: Kaplan-Meier, Log-Rank-Test, Cox-Regression
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tiotropiumbromid/Placebo: 156 Tiotropiumbromid/Salmeterol: 148 Tiotropiumbromid/Fluticason/Salmeterol: 145 b) Tiotropiumbromid/Placebo: Keine Angaben Tiotropiumbromid/Salmeterol: Keine Angaben Tiotropiumbromid/Fluticason/Salmeterol: Keine Angaben c) Tiotropiumbromid/Placebo: 156 Tiotropiumbromid/Salmeterol: 148 Tiotropiumbromid/Fluticason/Salmeterol: 145
13b	Für jede Gruppe:	Gruppe 1: Tiotropiumbromid/Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Aaron 2007
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlung abgebrochen (n=30) Gründe: Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Progredienz laut Patienten (n=16) Lost-to-follow-up (n=4) Auf Wunsch des Patienten (n=4) Unerwünschte Ereignisse (n=4)</p> <p>Gruppe 2: Tiotropiumbromid/Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=20) Gründe: Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=1) Progredienz laut Patienten (n=12) Lost-to-follow-up (n=2) Auf Wunsch des Patienten (n=2) Unerwünschte Ereignisse (n=3)</p> <p>Gruppe 3: Tiotropiumbromid/Fluticason/Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=15) Gründe: Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Progredienz laut Patienten (n=6) Lost-to-follow-up (n=2) Auf Wunsch des Patienten (n=2) Unerwünschte Ereignisse (n=2)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Oktober 2003 – Januar 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Aaron 2007

Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chan 2007 SAFE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chan 2007 SAFE
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <p>Beurteilung des Einflusses des Raucherstatus auf die Wirkung von Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich auf den Trough-FEV₁ (Talspiegel-FEV₁) gegenüber Placebo bei COPD-Patienten in Kanada (Zeitraum: 48 Wochen)</p> <p>Hypothese:</p> <p>Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>8-wöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>2:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Einschlusskriterien bezüglich „COPD-Exazerbationen in der Krankengeschichte“ wurden geändert: Statt Patienten mit mindestens einer Exazerbation im letzten Jahr (aber nicht in den letzten 6 Wochen vor Studienbeginn), wurden nun auch Patienten mit mindestens einer Exazerbation während der letzten zwei Jahre zugelassen. Grund hierfür war eine länger als erwartete Einschreibungsphase.</p> <p>Die ursprüngliche Fallzahlenplanung umfasste drei Vergleichsgruppen: Starke Raucher, weniger starke Raucher sowie Ex-Raucher. Aufgrund einer geringer als erwarteten Rekrutierung wurde jedoch eine Änderung vorgenommen um die Anzahl der Vergleichsgruppen von drei auf zwei zu reduzieren (Raucher/Ex-Raucher).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Klinisch diagnostizierte COPD • Stabile Atemwegsobstruktion • FEV₁ ≤ 65 % des Sollwertes • FEV₁/FVC ≤ 70 % • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Eine oder mehr COPD-Exazerbationen (mit der Notwendigkeit einer Behandlung mit Antibiotika oder oralen Steroiden) innerhalb der letzten zwei Jahre (ursprünglich im letzten Jahr), aber nicht innerhalb der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn • Fähigkeit, HandiHaler® zu gebrauchen <p>Ausschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chan 2007 SAFE
		<ul style="list-style-type: none"> • Asthma in der Krankengeschichte • Allergische Rhinitis oder Atopie • Unregelmäßige Einnahme oraler Kortikosteroide (oder > 10 µg/Tag) innerhalb der letzten 6 Wochen • Lebensgefährliche Bronchialobstruktion, zystische Fibrose oder Bronchiektase in der Krankengeschichte • (Vorherige) Teilnahme an einem Bewegungsrehabilitationsprogramms innerhalb der letzten 12 Monate • Thorakotomie mit Lungenresektion oder Lobektomie • Aktive Tuberkulose • Einnahme von Betablockern • Schwangere Frauen, stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter, ohne Einnahme/Verwendung gängiger Verhütungsmittel • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate • Überempfindlichkeit gegenüber Anticholinergika und/oder Laktose oder anderer Hilfsstoffe des Inhalators • (Lebensbedrohliche) instabile Arrhythmie in der Krankengeschichte • Krebserkrankung innerhalb der letzten 12-monatigen Krankengeschichte (außer behandeltem Basalzellenkarzinom) • Anormale Ergebnisse bei Hämatologie, Blutchemieuntersuchungen und Urinanalyse • Engwinkelglaukom • Symptomatische benigne Prostatahypertrophie • Blase-Hals-Obstruktion • Patienten mit geplantem Aufenthalt außerhalb des Landes, für einen Zeitraum von ≥ 8 Wochen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 101 Zentren in Kanada</p> <p>Sponsoren: Boehringer Ingelheim Canada Ltd. Pfizer Canada</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich, Inhalation mit HandiHaler[®] (Boehringer Ingelheim, Deutschland) über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p>Gruppe 2: Placebo einmal täglich, Inhalation mit HandiHaler[®] (Boehringer Ingelheim, Deutschland) über einen Zeitraum von 48 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgendliches Talspiegel-FEV₁ (Trough FEV₁; 10 Minuten vor Einnahme der Dosis) am Studienende (48 Wochen)

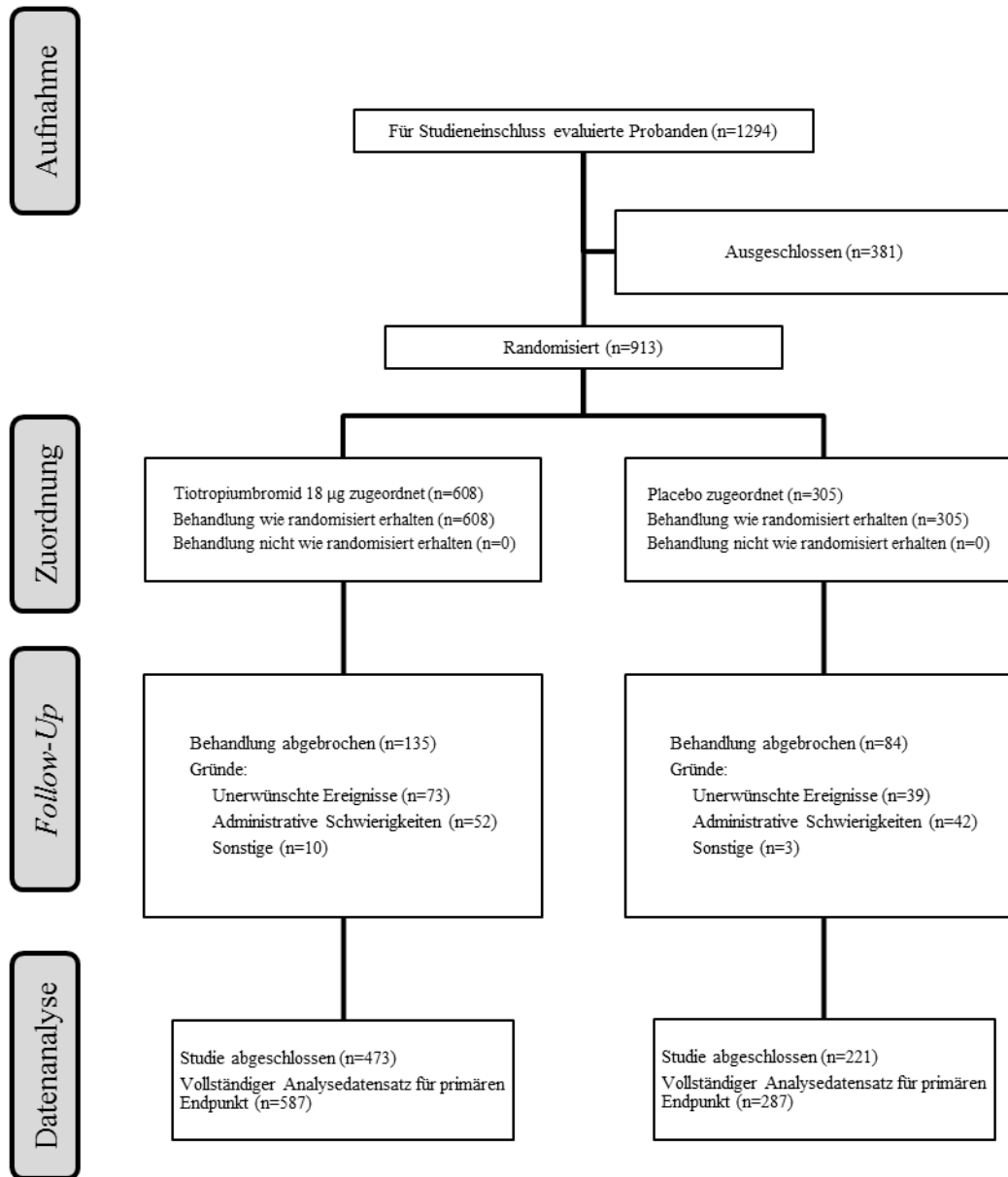
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chan 2007 SAFE
	alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgendliches Talspiegel-FEV₁ (Trough FEV₁; 10 Minuten vor Einnahme der Dosis) während Interim-Visiten (Tag 1 und Woche 2, 11 und 30) • FVC (10 Minuten vor Einnahme der Dosis; Tag 1 und Woche 2, 11 und 30) • FEV₆ (optional für qualifizierte Prüfzentren; 10 Minuten vor Einnahme der Dosis; Tag 1 und Woche 2, 11 und 30) • FEV₁/FVC • Inzidenz von COPD-Exazerbationen (Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation) • Anteil der Patienten mit mindestens einer stationären Aufnahme aufgrund von COPD-Exazerbationen • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl der COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr) • Tage mit Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl der stationären Aufnahmen aufgrund von COPD-Exazerbationen • Dauer der stationären Behandlung (in Tagen) aufgrund von COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr • Anzahl der exazerbationsbedingten Behandlungszyklen mit oralen Steroiden • Anzahl der exazerbationsbedingten Behandlungszyklen mit Antibiotika • SGRQ-Symptom-Score, SGRQ-Impact-Score und SGRQ-Gesamtscore vor Einnahme der Dosis an Tag 1 sowie nach 30 und 48 Behandlungstagen • SGRQ-Responder (Anteil der Patienten mit Verbesserung von ≥ 4 Einheiten) • <i>Physician's Global Evaluation</i> nach Woche 48 • Einnahme von Notfallmedikation (tagsüber und nachts)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter Annahme einer Standardabweichung von 0,215 l wurde eine Stichprobengröße von 900 Patienten (Tiotropiumbromid-Gruppe: 600 Patienten, Placebo-Gruppe: 300 Patienten) berechnet, um einen Unterschied von 0,13 l des Talspiegel-FEV₁ zwischen den beiden Behandlungsarmen mit einer Power von mindestens 90 % und einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen. Die ursprüngliche Fallzahlenplanung umfasste drei Vergleichsgruppen: Starke Raucher, weniger starke Raucher sowie Ex-Raucher. Aufgrund einer geringer als erwarteten Rekrutierung wurde jedoch eine Änderung vorgenommen um die Anzahl der Vergleichsgruppen von drei auf zwei zu reduzieren (Raucher/Ex-Raucher).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chan 2007 SAFE
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen (Tiotropiumbromid und Placebo) wurden einmal täglich mit dem HandiHaler [®] verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Veränderungen in Bezug auf FEV ₁ , FVC, FEV ₆ , SGRQ-Gesamt/Sub-Scores und Bedarf an Notfallmedikation, wurden zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Hierfür wurde eine ANCOVA-Analyse mit Behandlung als Term sowie dem Baseline-Wert als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chan 2007 SAFE
		Kovariate durchgeführt. Die Berechnungen basierten auf der Population des vollständigen Analysedatensatzes, wobei fehlende Werte, mit Ausnahme von Patienten, die die Studie aufgrund verschlechterter COPD abbrachen, mit der LOCF-Methode ergänzt wurden. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation sowie mindestens einer stationären Aufnahme, aufgrund von COPD-Exazerbationen, wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels eines exakten Test nach Fisher (zweiseitig) untersucht. Die Anzahl von COPD-Exazerbationen, Tagen mit COPD-Exazerbationen, stationären Aufnahmen und Tagen im Krankenhaus aufgrund von COPD-Exazerbationen, sowie die Anzahlen der Behandlungszyklen mit Steroiden und Antibiotika, wurde zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells unter Einbeziehen des Expositionsumfangs (ohne Dauer der Ereignisse) verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Wie im Prüfplan beschrieben wurde eine schrittweise weitere Analyse des Unterschieds beim Talspiegel-FEV ₁ nach 48 Wochen in der Raucher- und Ex-Raucher-Subgruppe geplant, falls der Vergleich der Behandlungsgruppen (Tiotropiumbromid/Placebo) ein positives Ergebnis ergab. Um beim Screening die Merkmale von Rauchern und Ex-Rauchern zu untersuchen wurden univariate Analysen, einschließlich einfaktorierter ANOVA-Analysen, und exakter Test nach Fisher (zweiseitig), auf kontinuierliche und kategorische Variablen angewandt. Für die Subgruppen Raucher und Ex-Raucher, wurde die Veränderung beim FEV ₁ , sowie des SGRQ-Gesamtscores zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tiotropiumbromid und Placebo) verglichen. Hierfür wurde eine ANCOVA-Analyse durchgeführt, mit der Behandlung als Term, sowie dem Baseline-Wert als Kovariate. Die Analysen basierten auf dem vollständiger Analysedatensatz.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tiotropiumbromid 18 µg: 608 Placebo: 305 b) Tiotropiumbromid 18 µg: 608 Placebo: 305 c) Tiotropiumbromid 18 µg: 587 Placebo: 287
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit	Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 µg Behandlung abgebrochen (n=135) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=73)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chan 2007 SAFE
	Angabe von Gründen	Administrative Schwierigkeiten (n=52) Sonstige (n=10) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=84) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=39) Administrative Schwierigkeiten (n=42) Sonstige (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24. Januar 2002 – 07. Mai 2004
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Chan 2007 SAFE

Tabelle 4-271 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Stockley 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Stockley 2006
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Salmeterol 50 µg zweimal täglich (BID) mit Placebo als Zusatz zu einer bereits existierenden Behandlung von moderaten oder schwerwiegenden COPD-Exazerbationen in Patienten mit kaum reversibler COPD über einen Zeitraum von 12 Monaten</p> <p>Hypothese:</p> <p>Überlegenheit von Salmeterol gegenüber Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Klinisch diagnostizierte COPD • COPD-Exazerbationen in der Krankengeschichte (≥ 2 Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Screening, für deren Behandlung Antibiotika und/oder orale Kortikosteroide notwendig waren) • Abgehusteter Sputum an den meisten Tagen während ≥ 3 Monaten pro Jahr für ≥ 2 aufeinanderfolgende Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre • Präbronchodilatatorisches FEV₁ < 70 % des Sollwertes • Geringe Reversibilität (Verbesserung des FEV₁ um ≤ 10 % des Sollwertes) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung • Andere respiratorische Erkrankungen, Ekzeme oder allergische Rhinitis • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Einnahme von Antibiotika

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Stockley 2006
		<ul style="list-style-type: none"> Stationäre Aufnahme aufgrund von Infektionen der unteren Atemwege/COPD innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn Inhalative Einnahme von Kortikosteroiden (> 2000 µg/Tag Beclometason oder ähnliches) innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn Veränderungen im COPD-Behandlungsschema innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 84 Studienzentren in 19 Ländern, darunter Belgien (5), Bulgarien (5), Kroatien (5), Dänemark (5), Deutschland (8), Estland (2), Frankreich (11), Irland (2), Lettland (2), den Niederlanden (2), Österreich (2), Polen (4), Slowakei (4), Slowenien (3), Spanien (6), Tschechien (4), Ukraine (2) Ungarn (6) und Vereinigtes Königreich (6)</p> <p>Sponsor: Glaxo Wellcome Research and Development</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Salmeterol 50 µg BID (ein Sprühstoß morgens und abends), Inhalation mittels Diskus[®]-Inhalator (GlaxoSmithKline) über einen Zeitraum von 12 Monaten</p> <p>Gruppe 2: Placebo BID, Inhalation mittels Diskus[®]-Inhalator (GlaxoSmithKline) über einen Zeitraum von 12 Monaten</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> COPD-Exazerbationsrate (moderate und schwere COPD-Exazerbationen) über einen Zeitraum von 12 Monaten <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl milder COPD-Exazerbationen Inzidenz der COPD-Exazerbationen Dauer von Exazerbationen Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation Makroskopische Erscheinungsform des Sputum Anzahl der Behandlungszyklen mit Antibiotika und Kortikosteroiden Anzahl infektiöser und nicht-infektiöser Exazerbationen (basierend auf Pathogenanalysen) <i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i> SGRQ-Gesamtscore Einnahme von Salbutamol Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) FVC FEV₁/FVC-Rate

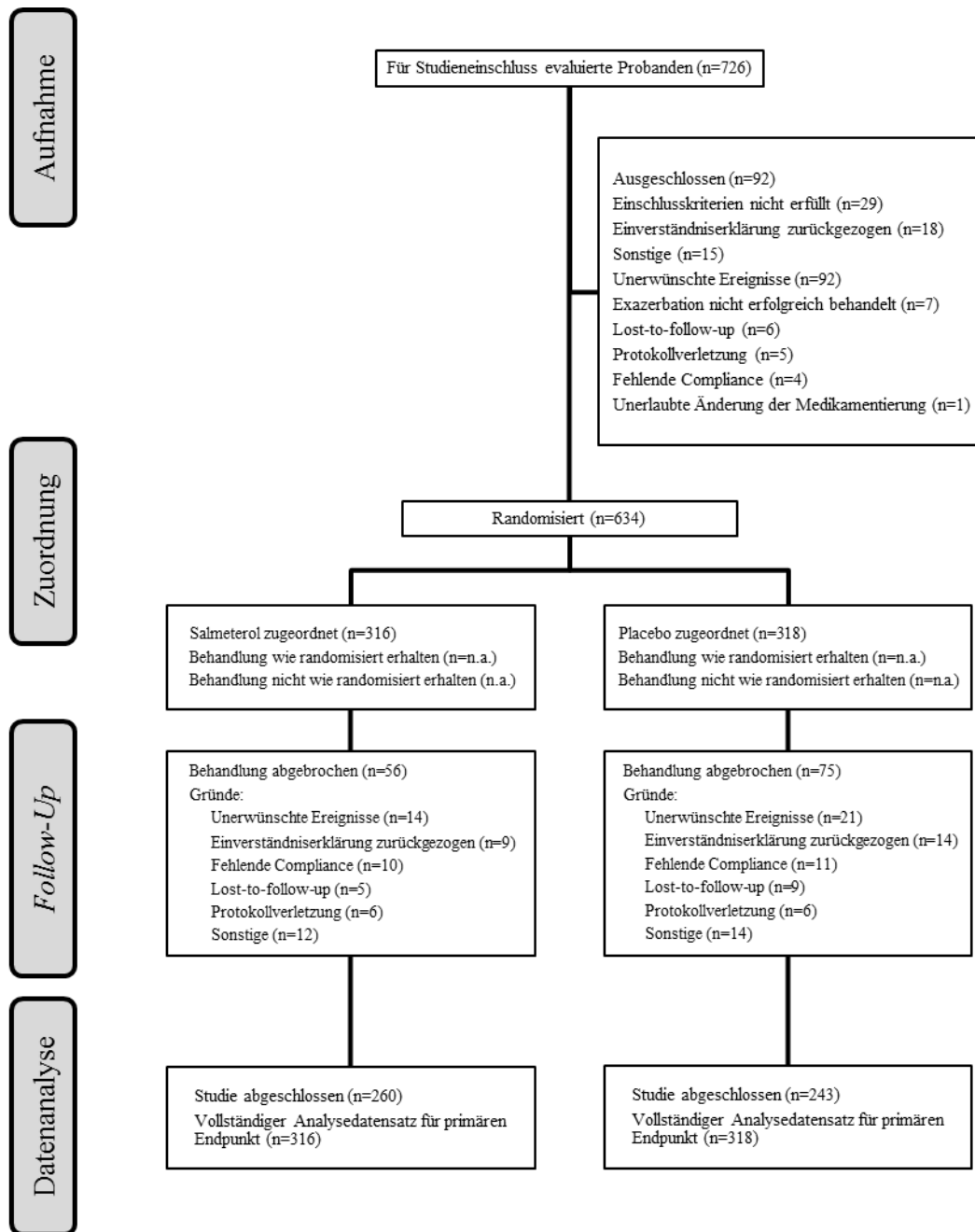
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Stockley 2006
		<ul style="list-style-type: none"> • Langsame Vitalkapazität (<i>slow vital capacity</i>, SVC) • Maximaler mittlerer expiratorischer Fluss (<i>maximum mid-expiratory flow</i>, MMEF) • Inspiratorische Kapazität (IC) • Belastungsfähigkeit (Shuttle-Lauf-Test) • Auffassung der Atemlosigkeit (Borg CR10-Skala) • <i>Daily Record Card</i> (DRC)-Symptome bezüglich Husten, Atemlosigkeit, Auswurf, Konsistenz/Farbe des Auswurfs, nächtliches Erwachen sowie Tage, an denen keinen alltäglichen Aktivitäten nachgegangen werden konnte bzw. kein Arbeiten möglich war • Morgendliche Peakflow-Rate (PEFR) (basierend auf Angaben in der DRC) • Quantifizierung der Virenbelastung von Nasenabstrichen • Bakterielle Untersuchungen des spontanen/induzierten Sputums • Ausmaß der Atemwegsinfektion basierend auf dem Differenzialzellbild sowie dem Gehalt an Entzündungsmarkern sowie chemotaktischen Faktoren in spontanen/induzierten Sputumproben • Ausmaß der Schädigung des Epithels (basierend auf dem Level entsprechender Marker, z.B. Cadherine und Integrine) in spontanen/induzierten Sputumproben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 1,7 Exazerbationen sah die Fallzahlplanung eine Randomisierung von 282 Patienten pro Behandlungsarm vor, um mit 90 % Power und einem Signifikanzniveau von 5 % einen Unterschied von 0,5 Exazerbationen pro Jahr nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives Spracherkennungssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung für Raucherstatus sowie inhalierte Kortikosteroide bei Studienbeginn (Blockgröße von 4).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Nach der 14-tägigen Run-in-Phase wurden alle Patienten mit stabiler COPD-Medikation einem der beiden Behandlungsarme zugeteilt. Dies erfolgte mithilfe eines interaktiven Spracherkennungssystems. Patienten besuchten die Klinik in Woche 4, 16, 28, 40 und 52 während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Stockley 2006
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	der Behandlungsperiode und innerhalb von 2 Tagen nach dem Auftreten einer COPD-Exazerbation. Solche Episoden wurden mit Telefonaten oder Visiten in einem Intervall von 7 Tagen bis zum Abklingen der Exazerbation verfolgt.
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?	Zuteilung der Patienten basierend auf einem computergenerierten Randomisierungsplan (Patient Allocation for Clinical Trials, GlaxoWellcome, UK)
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen wurden mithilfe des Diskus [®] -Inhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Daten für Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, wurden, falls nicht anders erwähnt, bis zum Zeitpunkt des Studienaustritts eingeschlossen. Die Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen während der 12-monatigen Studienphase wurde für Studienabbrecher (kein kompletter Datensatz) imputiert, um eine Schätzung der Anzahl der COPD-Exazerbationen über einen Zeitraum von 52 Wochen zu ermöglichen. Die Imputation basierte auf Daten, die alle 4 Wochen gemessen wurden. Die Anzahl der jährlichen Exazerbationen wurden berechnet, indem die Anzahl aller Exazerbationen eines Patienten mit 13 multipliziert und durch 4 geteilt wurde (Anzahl von 4 Wochen, die der Patient an der Studie teilnahm). Die Anzahl der milden, moderaten und schwerwiegenden COPD-Exazerbationen in sowohl der ITT- als auch der Per-Protocol-Population (ITT-Population ohne Protokollverletzer) wurden mittels eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests mit Van-Elteren-Erweiterung nach der Stratifizierung für Einnahme von Kortikosteroiden, Raucherstatus und der Einnahme von LABAs vor Studienbeginn analysiert. Klinisches prä-bronchodilatatorisches FEV ₁ sowie morgendlicher Peakflow wurden mittels einer Kovarianzanalyse untersucht. Es wurde keine LOCF-Methode zur Ergänzung fehlender Daten aufgrund eines vorzeitigen Ausscheidens angewandt. Raucherstatus, die Einnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Stockley 2006
		<p>von LABAs vor der klinischen Studie und die Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden wurden hierbei als Kovariaten verwendet. Für den morgendlichen Peakflow wurden zusätzlich der Baseline-Wert, Alter und Geschlecht berücksichtigt.</p> <p>Für andere Werte, die mithilfe der <i>Daily Record Card</i> aufgezeichnet wurden, wurden Mittelwerte für die Baseline und die Behandlungsperiode berechnet, wobei die Signifikanz der Veränderung gegenüber der Baseline mithilfe eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests oder eines t-Tests für zwei Stichproben (falls Normalverteilung der Daten) analysiert wurde.</p> <p>Die MRC-Dyspnoe-Werte wurden während der Behandlungsperiode mittels einer logistischen Regression für Ordinaldaten untersucht. Der Shuttle-Lauf-Test wurde mithilfe eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests analysiert.</p> <p>Für den SGRQ wurde ein transformierter Wert für jede der drei Teilskalen des Fragebogens (Symptome, Belastung, Aktivität) sowie ein Gesamtscore entsprechend den Auswertungsrichtlinien der Entwickler des Fragebogens berechnet. Falls ein Patient frühzeitig ausschied wurde die LOCF-Methode (last-observation-carried-forward) für die Analyse angewandt.</p> <p>Vergleiche zwischen den beiden Studienarmen im Vergleich zur Baseline wurden mithilfe einer Kovarianzanalyse mit Alter, Geschlecht, Einnahme inhalativer Kortikosteroide, Raucherstatus sowie Baseline-Werten als Kovariaten untersucht. Diese Vergleiche wurden sowohl für den SGRQ-Gesamtscore als auch für die drei Teilskalen durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	ITT-Subgruppen-Analyse für Patienten mit/ohne Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden, LABAs vor der Studie, Anticholinergika und Xanthinen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Salmeterol: 316 Placebo: 318</p> <p>b) keine Angaben</p> <p>c) Salmeterol: 316 Placebo: 318</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit	<p>Gruppe 1: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=56) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=14)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Stockley 2006
	Angabe von Gründen	<p>Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9) Fehlende Compliance (n=10) Lost-to-follow-up (n=5) Protokollverletzung (n=6) Sonstige (n=12)</p> <p>Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=75) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=21) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=14) Fehlende Compliance (n=11) Lost-to-follow-up (n=9) Protokollverletzung (n=6) Sonstige (n=14)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	05. April 2000 – 09. November 2001
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Stockley 2006

Tabelle 4-272 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SCO100470

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SCO100470
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit des Kombinationspräparates Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) mit Salmeterol 50 µg, beides zweimal täglich (BID) bei Patienten mit moderater COPD</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Salmeterol/Fluticason gegenüber Salmeterol-Monotherapie</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 40-80 Jahren mit diagnostizierter Stufe 2 COPD gemäß GOLD-Kriterien (2003) • Unterschriebene Einverständniserklärung • Schlechte Reversibilität der Ventilationsobstruktion ($\leq 10\%$ Anstieg des FEV₁ im Vergleich zum Sollwert) • Postbronchodilatatorisches FEV₁ $< 80\%$ und $> 50\%$ des Sollwertes an Visite 1 • Postbronchodilatatorische FEV₁/FVC $< 70\%$ an Visite 1 • Mindestwert von ≥ 2 auf der mMRC (<i>Modified Medical Research Council dyspnoea scale</i>) • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre • Zusammengesetzter Symptom-Score von ≥ 120 (von einer Gesamtpunktzahl von 400, gemessen mithilfe einer visuellen Analogskala) an mindestens 4 Tagen der letzten 7 Tage der Run-in-Periode • BDI-Score ≤ 7 Einheiten an Visite 2 • Gebärfähige Frauen mit Einnahme/Verwendung gängiger Verhütungsmittel <p>Ausschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SCO100470
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung, allergische Rhinitis oder atopische Erkrankung • Andere respiratorische Erkrankungen (z.B. Lungenkrebs, Sarkoidose, Tuberkulose oder Lungenfibrose) welche das Ansprechen auf die Studienmedikation verfälschen könnten • Lungenoperation (Lungentransplantation, operative Lungenvolumenreduktion) • Stillende Mütter • Exazerbation innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Screening oder während der Run-in-Periode, welche die Einnahme von oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder eine stationäre Aufnahme erforderten • Langzeitsauerstofftherapie von ≥ 12 Stunden/Tag • Teilnahme an einem Lungenrehabilitationsprogramm • Veränderung des COPD-Behandlungsschema innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 • Einnahme von Antibiotika und/oder stationäre Aufnahme aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 • Einnahme oraler/parenteraler Kortikosteroide innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 • Einnahme anderer Prüfmedikationen innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 • Einnahme von Tiotropiumbromid, inhalativen Kortikosteroiden oder anti-leukotriene Medikation 14 Tage vor der ersten Visite • Überempfindlichkeit gegenüber $\beta 2$-Agonisten, inhalativen Steroiden oder anderen Komponenten der Studienmedikation (Laktose, Milchprotein)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation:</p> <p>135 Studienzentren in 20 Ländern, darunter Australien (10), Bulgarien (5), Deutschland (18), Frankreich (14), Griechenland (4), Italien (16), Kroatien (1), Lettland (5), Litauen (2), den Niederlanden (12), Polen (5), Republik der Philippinen (3), Rumänien (3), Russland (8), Schweden (4), Slowakei (4), Slowenien (4), Thailand (4), Tschechien (8) und Vereinigtes Königreich (5)</p> <p>Sponsor:</p> <p>GlaxoSmithKline</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1:</p> <p>Salmeterol/Fluticason (50/250 μg) BID, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline) über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>Gruppe 2:</p> <p>Salmeterol 50 μg BID, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline) über einen Zeitraum von 24 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und	Co-primäre Endpunkte:

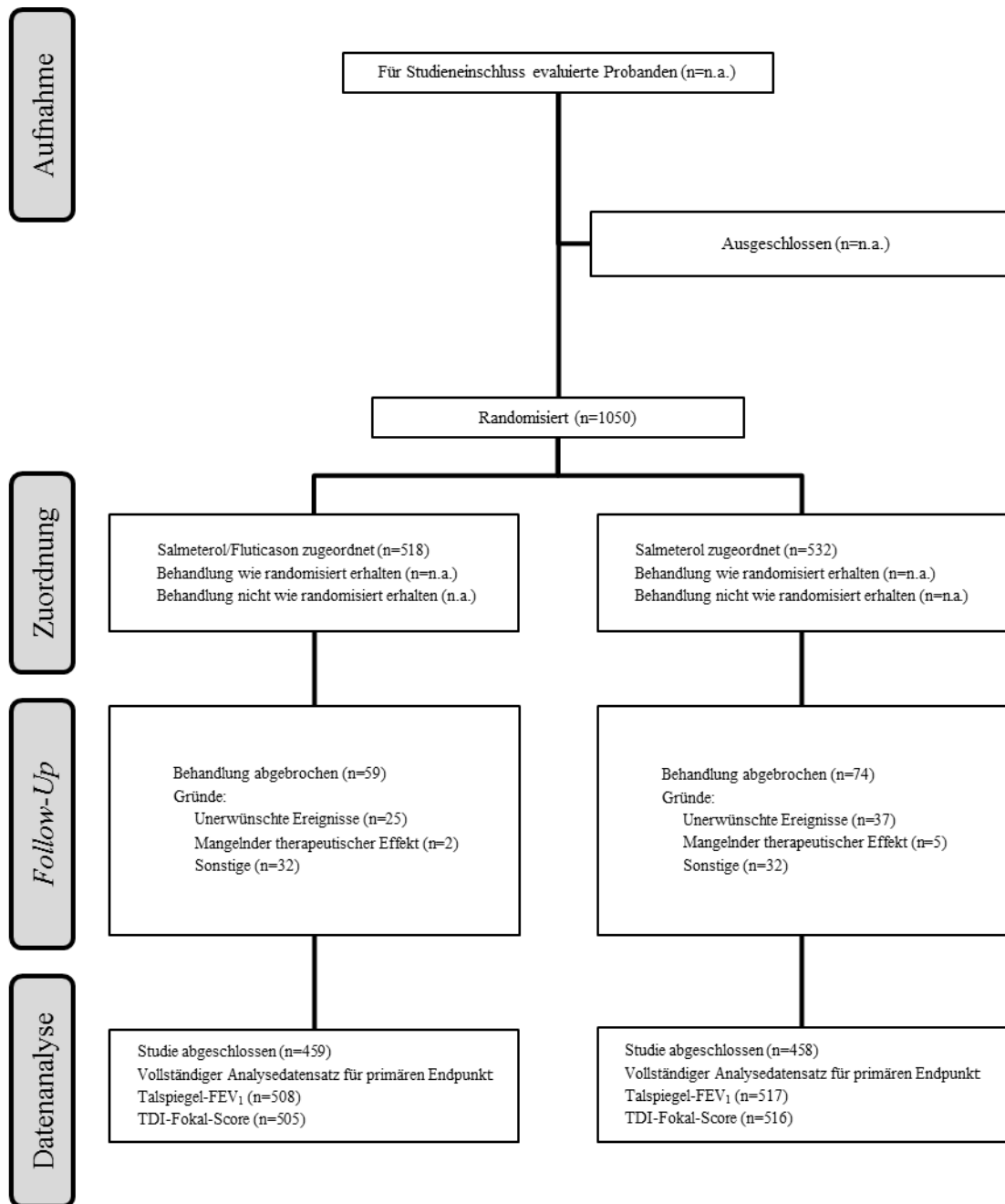
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SCO100470
	sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) im Vergleich zur Baseline am Studienende • TDI-Fokal-Score am Studienende Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) im Vergleich zur Baseline nach 4, 8, 12, 16 und 24 Wochen • Talspiegel-FVC im Vergleich zur Baseline nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen • FEV₁/FVC-Rate (vor der Einnahme von VENTOLIN und vor der Inhalation der morgendlichen Dosis der Studienmedikation) nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen • TDI-Fokal-Score nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen • TDI-Responder (Verbesserung in ≥ 1 Einheit) nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 Wochen sowie am Studienende • FEV₁ nach Verabreichung der Dosis im Vergleich zur Baseline nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 Wochen sowie am Studienende • FVC nach Verabreichung der Dosis im Vergleich zur Baseline nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 Wochen sowie am Studienende • FEV₁/FVC-Rate (gemessen 2 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation und vor der Einnahme von VENTOLIN) nach Verabreichung der Dosis im Vergleich zur Baseline nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 Wochen sowie am Studienende • Mittlerer morgendlicher Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF), dokumentiert in der <i>Daily Record Card</i> (DRC) über 24 Wochen • Anzahl der Studienabbrecher während der 24-wöchigen Studie • SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 Wochen sowie am Studienende
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SCO100470
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen wurden zweimal täglich mithilfe des DISKUS [®] -Inhalators (GlaxoSmithKline) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels einer adjustierten Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Faktoren für Land, Geschlecht und Raucherstatus (Baseline) und den entsprechenden Baseline-Werten und dem Alter als Kovariaten. Talspiegel-FEV ₁ sowie TDI-Fokal-Score im Vergleich zur Baseline wurden für jeden Zeitpunkt mittels eines Modells mit wiederholten Messungen analysiert, mit <i>fixed effects</i> für Behandlung, Studienwoche, Behandlung pro Studienwoche, entsprechenden Baseline-Werten pro Studienwoche, Geschlecht, Land und Raucherstatus (Baseline). FVC sowie FEV ₁ /FVC-Rate vor Einnahme der Dosis sowie FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC-Rate nach Einnahme der Dosis und SGRQ-Gesamtscore am Studienende sowie zu jeder Visite wurden, wie für die co-primären Endpunkte beschrieben, ausgewertet. Die TDI-Responder zu Studienende wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Für die anderen Erhebungszeitpunkte wurde eine adjustierte verallgemeinerte Schätzungsgleichung (GEE) angewandt, mit Faktoren für Land, Geschlecht, Raucherstatus (Baseline) sowie BDI-Fokal-Score, Alter, Studienwoche, Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SCO100470
		<p>pro Studienwoche, und TDI-Fokal-Score pro Studienwoche als kontinuierliche Kovariaten.</p> <p>Der mittlere morgendliche Peak-Flow, dokumentiert in der <i>Daily Record Card</i> (DRC) über 24 Wochen, wurde mittels adjustiertem ANCOVA-Modells mit Faktoren für Behandlung, Land, Geschlecht und Raucherstatus (Baseline) sowie entsprechenden Baseline-Werten und dem Alter als Kovariaten untersucht.</p> <p>Die Zeit bis zum Studienabbruch wurde zwischen beiden Behandlungsgruppen mithilfe eines Log-Rank-Tests analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Salmeterol/Fluticason: 518 Salmeterol: 532</p> <p>b) Salmeterol/Fluticason: 518 Salmeterol: 532</p> <p>c) Talspiegel FEV₁: Salmeterol/Fluticason: 508 Salmeterol: 517 TDI-Fokal-Score: Salmeterol/Fluticason: 505 Salmeterol: 516</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Salmeterol/Fluticason Behandlung abgebrochen (n=59) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=25) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=2) Sonstige (n=32)</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=74) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=37) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=5) Sonstige (n=32)</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SCO100470
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	22. Juni 2002 – 25. Mai 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: SCO100470

Tabelle 4-273 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SLMF 4010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SLMF 4010
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Analyse der Wirksamkeit von inhalativem Salmeterol 50 µg BID im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der Thoraxerweiterung in Patienten mit COPD über einen Zeitraum von 6 Monaten Hypothese: Überlegenheit von Salmeterol gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, stratifizierte (Raucherstatus) Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren • Raucheranamnese ≥ 20 Packungsjahre • Diagnostizierte COPD • $FEV_1 > 60$ % des Sollwertes • FEV_1/TLC (gesamte Lungenkapazität) > 75 % des absoluten Wertes und > 85 % des theoretischen Wertes • FEV_1-Reversibilität > 12 % und > 200 ml 20 Minuten nach Einnahme von 400 µg Salbutamol • Lungeninflation definiert als $FRC > 110$ % des theoretischen Wertes Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Asthma-Erkrankung und/oder allergische Erkrankungen (auch nichtrespiratorische Anzeichen) • Andere respiratorische Erkrankungen (Bronchialkrebs, interstitielle Lungenerkrankungen, Thorax-Operationen, Tuberkulose, pleurale oder parietale Erkrankungen) • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen • Einnahme inhalativer/systemischer Kortikosteroide, langwirksame β_2-Agonisten und/oder Theophylline 4 Wochen vor

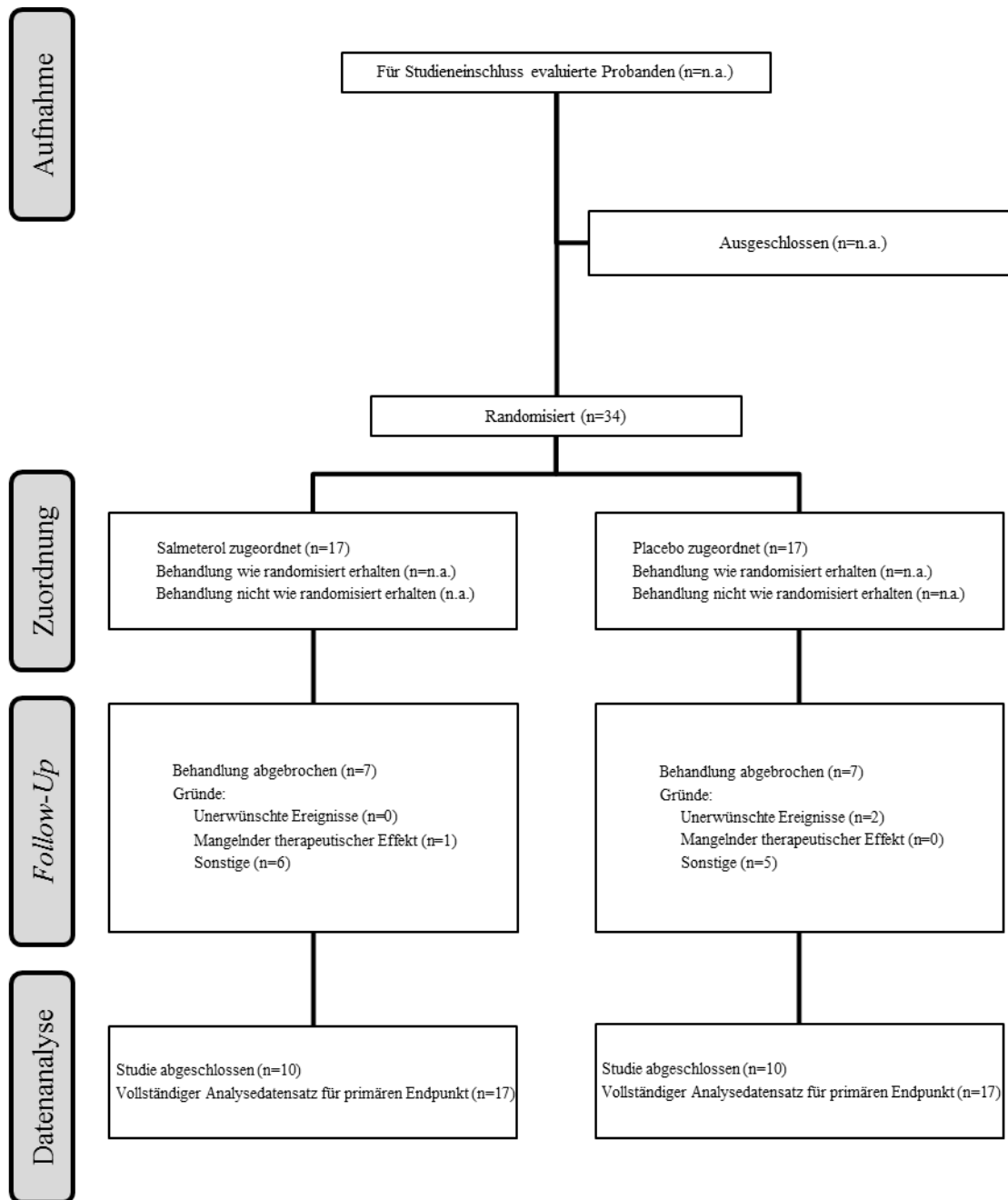
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SLMF 4010
		Studienaufnahme <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbation und/oder akute respiratorische Erkrankung 4 Wochen vor Studienaufnahme • Stillende Mütter oder potentiell schwangere Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 9 Studienzentren in Frankreich Sponsor: GlaxoSmithKline
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Salmeterol 50 µg BID (morgens/abends), Inhalation mithilfe des DISKUS [®] -Inhalators (GlaxoSmithKline) Gruppe 2: Placebo BID (morgens/abends), Inhalation mithilfe des DISKUS [®] -Inhalators (GlaxoSmithKline)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der inspiratorischen Kapazität (IC) in ml vor Salbutamol-Einnahme zwischen Visite 1 und 4 Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der IC in ml vor Salbutamol-Einnahme, zwischen Visite 1 und 2, sowie Visite 4 und 6 • Veränderung der IC-Differenz in ml (prä- und post-Salbutamol) • Veränderung des FRC in ml vor Salbutamol-Inhalation • Veränderung der FRC-Differenz in ml (prä- und post-Salbutamol) • Veränderung des theoretischen (Talspiegel)-FEV₁-Wertes (Trough-FEV₁) in ml und % vor Salbutamol-Inhalation • Veränderung des theoretischen Wertes der FEV₁-Differenz (prä- und post-Salbutamol) in ml und % • Veränderung des forcierten inspiratorischen Volumens (FIV₁) in ml vor Salbutamol-Inhalation • Veränderung der FIV₁-Differenz in ml (prä- und post-Salbutamol) • Veränderung in TLC (<i>total lung capacity</i>; gesamte Lungenkapazität) in ml vor Salbutamol-Inhalation • Veränderungen des RV (<i>residual volume</i>; Restkapazität der Lunge) in ml vor Salbutamol-Inhalation • Dyspnoe (EEC-Skala) bei jeder Visite • Blutgasuntersuchung (PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃, SaO₂) • Follow-up Raucherstatus (durch Befragung) und Messung des ausgeatmeten CO₂ bei jeder Visite • Follow-up Gebrauch von Notfallmedikation (Anteil der Tage mit keiner Einnahme kurzwirksamer Bronchodilatoren) • Qualitative und quantitative NEP bei jeder Visite (prä- und post-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SLMF 4010
		Salbutamol) <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe basierend auf visueller Analog-Skala (VAS) • Inspiratorische Kapazität (IC) in Ruhe, bei Belastung und nach Belastungstest (prä- und post-Salbutamol) • Spiro-Tomodensitometrie-Scan an Visite 1 und 4 • Follow-up Exazerbationen (auch mit stationärer Aufnahme) • SGRQ-Gesamtscore
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	a) und b) verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SLMF 4010
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen wurden zweimal täglich mithilfe des DISKUS®-Inhalators (GlaxoSmithKline) verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Verwendung eines Modells mit wiederholten Messungen mit Behandlungsgruppe und Zeit (Visite) als qualitative Kovariaten und Alter, Geschlecht und Raucherstatus als erklärende Kovariaten für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prä-Salbutamol IC • IC-Differenz (prä- und post-Salbutamol) • FRC vor Salbutamol-Einnahme • FRC-Differenz (prä- und post-Salbutamol) • FEV₁ vor Salbutamol-Einnahme • FEV₁-Differenz (prä- und post-Salbutamol) • FIV₁ vor Salbutamol-Einnahme • TLC vor Salbutamol-Inhalation • Dyspnoe-Score • SGRQ-Gesamtscore <p>Interaktionsanalysen wurden für Zeit (Visite), Behandlung, Alter, Geschlecht und Raucherstatus durchgeführt.</p> <p>Mittlere korrigierte Differenzen wurden mittels der kleinsten Quadratmittelwerte (<i>least square means</i>) berechnet.</p> <p>Der Anteil der Tage mit keiner Einnahme kurzwirksamer Bronchodilatoren wurde mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht und Raucherstatus (Baseline) als Kovariaten analysiert.</p> <p>Für die Blutgasuntersuchungen, Raucherstatus, ausgeatmetes CO₂ und COPD-Exazerbationen wurden keine formellen statistischen Analysen durchgeführt.</p> <p>NEP, Belastungsfähigkeit-Testdaten und CT-Scan-Daten wurden nicht analysiert und für jeden Patient einzeln aufgelistet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der	a)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu SLMF 4010
	Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Salmeterol: 17 Placebo: 17 b) Salmeterol: 17 Placebo: 17 c) Salmeterol: 17 Placebo: 17
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=7) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=0) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=1) Sonstige (n=6) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=7) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=2) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=0) Sonstige (n=5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	16. August 2001 – 01. Oktober 2002
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: SLMF 4010

Tabelle 4-274 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wouters 2005 COSMIC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wouters 2005 COSMIC
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <p>Analyse der Auswirkung des Absetzens von Fluticasonpropionat (FP) über einen Zeitraum von einem Jahr nach einer 3-monatigen Run-in-Behandlungsperiode mit einer Kombination aus FP und Salmeterol (S) (500 µg FP + 50 µg S, zweimal täglich (BID)) bei Patienten mit COPD</p> <p>Hypothese:</p> <p>Absetzen von FP nach einer kombinierten Behandlung mit S resultiert in einer sofortigen und anhaltenden Verschlechterung der COPD-Erkrankung</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign:</p> <p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis:</p> <p>1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 40-75 Jahren • Diagnostizierte COPD-Erkrankung • Raucher oder Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre • Präbronchodilatatorisches FEV₁ 30-70 % des Sollwertes sowie FEV₁/FVC < 88 % für Männer sowie 89 % für Frauen • FEV₁-Reversibilität < 10 % des Sollwertes nach Inhalation von 400 µg Salbutamol • ≥ 2 COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Screening, für deren Behandlung Antibiotika und/oder orale Kortikosteroide notwendig waren <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere respiratorische Erkrankungen • Regelmäßige Sauerstoffbehandlung • Erhaltungstherapie mit systemischen Kortikosteroiden, oder anderen Prüfmedikationen innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme in die Run-in-Periode • Schwere, unkontrollierte psychologische Störungen • Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris

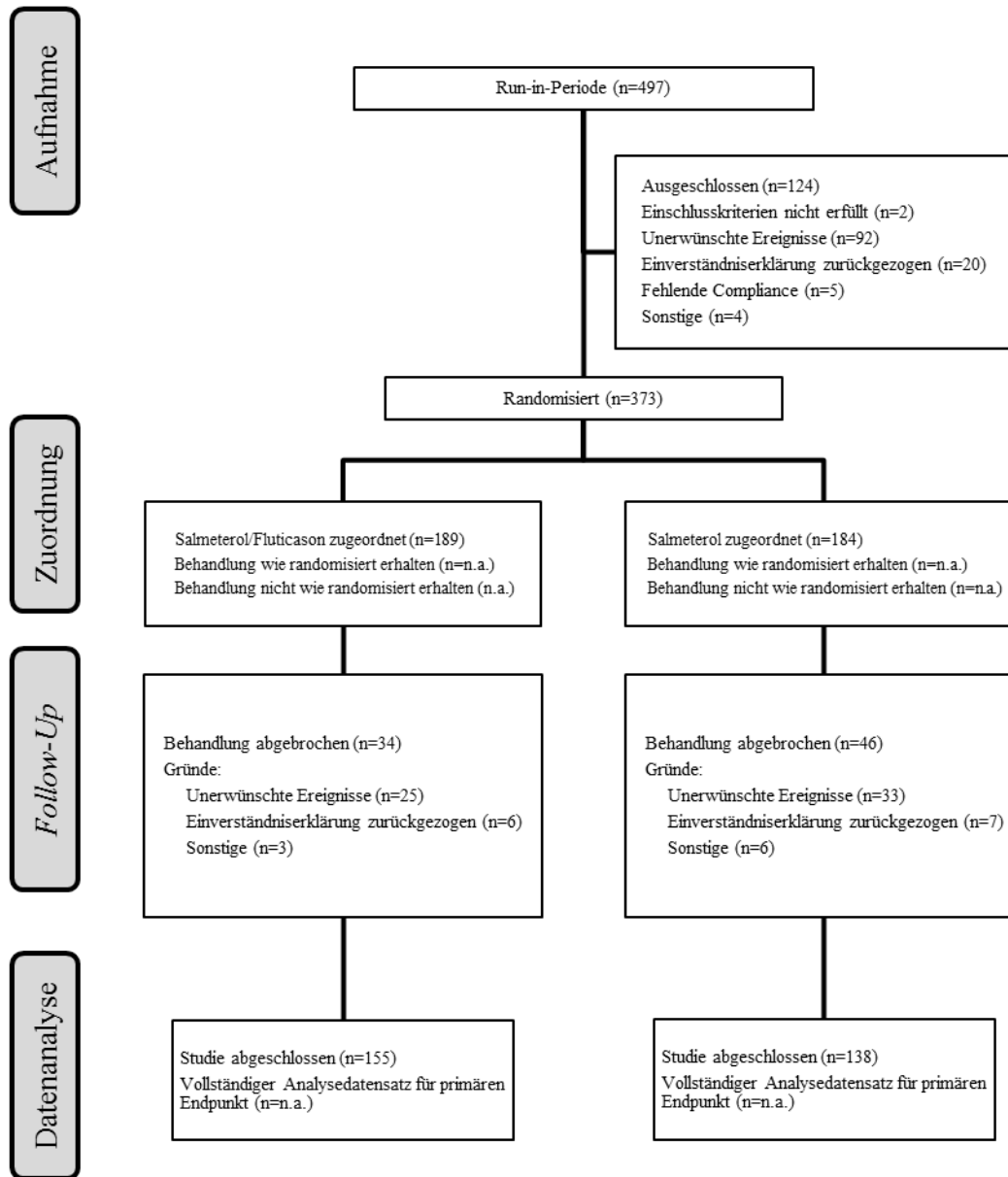
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wouters 2005 COSMIC
		<p>innerhalb von 3 Monaten vor der Aufnahme in die Run-in-Periode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber einer der Studienmedikationen • Anzeichen von Alkohol-, Drogen oder Lösungsmittelmissbrauch • Vorherige Teilnahme an der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 39 Studienzentren (allgemeine bzw. akademische Krankenhäuser) in den Niederlanden</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Run-in-Periode (alle Patienten): Salmeterol 50 µg/Fluticason 500 µg (Seretide® 50/500)(BID, morgens/abends), Inhalation mit dem DISKUS®-Inhalator über einen Zeitraum von 3 Monaten</p> <p>Gruppe 1: Salmeterol/Fluticason (50/500 µg) BID über einen Zeitraum von 12 Monaten</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol 50 µg BID über einen Zeitraum von 12 Monaten</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV_1 (Trough-FEV_1) im Vergleich zur Baseline <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) • Maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % des FEV (MEF₅₀) • Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC) • FEV_1-Reversibilität • Jährliche Rate moderater bis schwerer COPD-Exazerbationen • Zeit bis zur ersten moderaten bis schweren COPD-Exazerbation • Mittlere jährliche Inzidenzrate milder COPD-Exazerbationen • Anteil der Tage ohne Einnahme von Notfallmedikation aufgrund von COPD-Exazerbationen • Symptom-Scores bezüglich Dyspnoe, Husten, Sputum sowie Anteil der Nächste mit Schlafstörungen • SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline • <i>Clinical COPD Questionnaire</i> (CCQ)-Score
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wouters 2005 COSMIC
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung, basierend auf Daten der TRISTAN-Studie, sah die Randomisierung von 154 Patienten pro Behandlungsgruppe (zweiseitig, Signifikanzniveau 5 %, Power 90 %) vor, um einen Unterschied von 100 ml in der Veränderung des FEV ₁ zur Baseline nach einer einjährigen Behandlungsphase nachzuweisen. Eine Rekrutierung von ungefähr 515 Patienten wurde angestrebt. Unter Annahme einer Drop-Out-Rate von 25-30 % am Ende der Run-in-Periode würde dies in einer Anzahl von 180 Patienten pro Behandlungsgruppe resultieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zufällige Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen wurde durch das <i>Patient allocation for clinical trials</i> (PACT)-Programm generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Behandlung und Baseline-FEV ₁ für die Zeit bis zur ersten moderaten/schweren COPD-Exazerbation.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienmedikation wurde mithilfe identischer Inhalatoren verabreicht, um eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowohl für die Patienten als auch die Prüfarzte zu gewährleisten. Die Studienzentren erhielten Umschläge mit den Medikationscodes, welche im Notfall Aufschluss über das zugeteilte Medikament geben konnten.
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 Randomisierungsliste wurde durch das <i>Patient allocation for clinical trials</i> (PACT)-Programm generiert. Die Studienzentren erhielten eine Liste der Patienten sowie Behandlungsnummern. Patienten, die die Anforderungen für die Studienaufnahme erfüllten, wurden der nächsten fortlaufenden Behandlungsnummer auf der Liste zugeteilt.
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,	a) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wouters 2005 COSMIC
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen wurden zweimal täglich mithilfe des gleichen Inhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre Endpunkt Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) wurde mittels <i>repeated measurements</i> Varianzanalyse (RmANOVA) mit Baseline-Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung, Alter, Raucherstatus, Geschlecht sowie Lage des Studienzentrums als Kovariaten. Die gleiche Methode wurde verwendet, um die sekundären Endpunkte FVC, PEF, MEF₅₀ und Tiffeneau-Index auszuwerten. Bei diesen Analysen wurden Lungenfunktionsmessungen verworfen, falls der Patient kurzwirksame Bronchodilatoren < 6 Stunden bzw. LABA oder die Studienmedikation < 12 Stunden vor dem Test eingenommen hatte.</p> <p>Exazerbationsraten wurden auf Basis eines Poisson-Regressionsmodells mit Adjustierung für Baseline-FEV₁ (% des Sollwertes), Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Studienzentrum ausgewertet. Standardfehler geschätzter Effekte dieser Analyse wurden mittels des Bootstrap-Verfahrens ermittelt. Die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation wurde auf Basis von Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests evaluiert. Die Zeit bis zur ersten schweren COPD-Exazerbation wurde mittels eines Cox-Hazard-Modells unter Verwendung derselben Kovariaten wie in dem Poisson-Regressionsmodell analysiert.</p> <p>Mithilfe der Tagebucheinträge wurden der mittlere morgendliche Peak-Flow (Maximum von drei Versuchen), die mittlere tägliche Einnahme von Salbutamol der letzten 24 Stunden sowie die mittleren täglichen Scores bezüglich Dyspnoe, Husten, Sputum sowie nächtlicher Schlafstörungen berechnet. Baseline-Daten dieser Werte wurden basierend auf Daten der letzten 14 Tage der Run-in-Phase ermittelt. Als auswertbar wurden nur solche Werte betrachtet, welche von den Patienten in mindestens 50 % der Tagebucheinträge zwischen den Visiten korrekt eingestuft wurden. RmANOVA mit Baseline-Wert als Kovariate wurde verwendet, um Veränderungen in Tagebucheinträgen während der Behandlungsphase auszuwerten. Vergleiche bezüglich der Veränderung zur Baseline für den Gesundheitsstatus (SGRQ- und CCQ-Gesamtscores) wurden mittels RmANOVA mit Baseline-Wert zum Zeitpunkt der Randomisierung, Alter, Geschlecht, Studienzentrum sowie Raucherstatus als Kovariaten durchgeführt.</p> <p>Für alle Analysen wurde ein p-Wert von 0.05 (zweiseitig) als Signifikanzlimit angesehen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Separate Analyse von COPD-Exazerbationen in einer Subgruppe von Rauchern.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Wouters 2005 COSMIC
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Salmeterol/Fluticason: 189 Salmeterol: 184 b) keine Angaben c) keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Salmeterol/Fluticason Behandlung abgebrochen (n=34) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=25) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=6) Sonstige (n=3) Gruppe 2: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=46) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=33) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=7) Sonstige (n=6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Wouters 2005 COSMIC

Tabelle 4-275 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brusasco 2003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Brusasco 2003
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Wirksamkeit von Tiotropiumbromid im Vergleich mit Salmeterol und Placebo in COPD • Dokumentation von Exazerbationen sowie der Nutzung von Gesundheitsressourcen durch COPD-Patienten während einer 6-monatigen Behandlungsperiode mit Tiotropiumbromid, Salmeterol oder den entsprechenden Placebos <p>Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Salmeterol und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Studien im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 40 Jahre • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Relativ stabile Atemwegsobstruktion • $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwertes • $FEV_1/FVC \leq 70$ % <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie in der Krankengeschichte • Erhöhte Eosinophilenzahl • Sauerstofftherapie • Infektion der oberen Atemwege innerhalb von 6 Wochen vor dem ersten Screening • Signifikante Begleitenderkrankung (welche aus Sicht des Prüfarztes eine Teilnahme des Patienten an der Studie gefährden bzw. die Studienergebnisse beeinflussen könnte)
4b	Studienorganisation und Ort	Studienorganisation:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Brusasco 2003
	der Studiendurchführung	Durchführung beider klinischen Studien in 18 Ländern (keine genauen Angaben zu Ländern/Regionen) Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Inhalative Einnahme von Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich mittels des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) plus Placebo, verabreicht mithilfe eines Treibgasdosieraerosols (MDI) Gruppe 2: Inhalative Einnahme von Salmeterol 50 µg zweimal täglich (via MDI) plus Placebo, verabreicht mithilfe des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) Gruppe 3: Inhalative Einnahme einer Kombination aus Placebos
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Endpunkte (keine genauen Angaben über die Einteilung der Endpunkte in primäre oder sekundäre Studienziele): <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) 23-24 Stunden nach Verabreichung von Tiotropiumbromid bzw. 11-12 Stunden nach Verabreichung von Salmeterol • TDI-Fokal-Score • TDI-Responder (Anteil der Patienten mit einer Veränderung von ≥ 1 Einheit) • SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline sowie 8, 16 und 24 Wochen nach der Therapie • SGRQ-Responder (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4 Einheiten) • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • Inzidenz der COPD-Exazerbationen (Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation) • COPD-Exazerbationsrate • Tage mit Exazerbationen pro Patientenjahr • Einnahme begleitender Medikation zur Behandlung von COPD-Exazerbationen • Zeit bis zur ersten stationären Aufnahme aufgrund von COPD-Exazerbationen • Anteil der Patienten mit einer oder mehreren stationären Aufnahmen aufgrund von COPD-Exazerbationen während der 6-monatigen Behandlungsperiode • Anzahl stationärer Aufnahmen aufgrund von COPD-Exazerbationen je Behandlungsgruppe • Dauer des Krankenhausaufenthalts (in Tagen) aufgrund von COPD-Exazerbationen

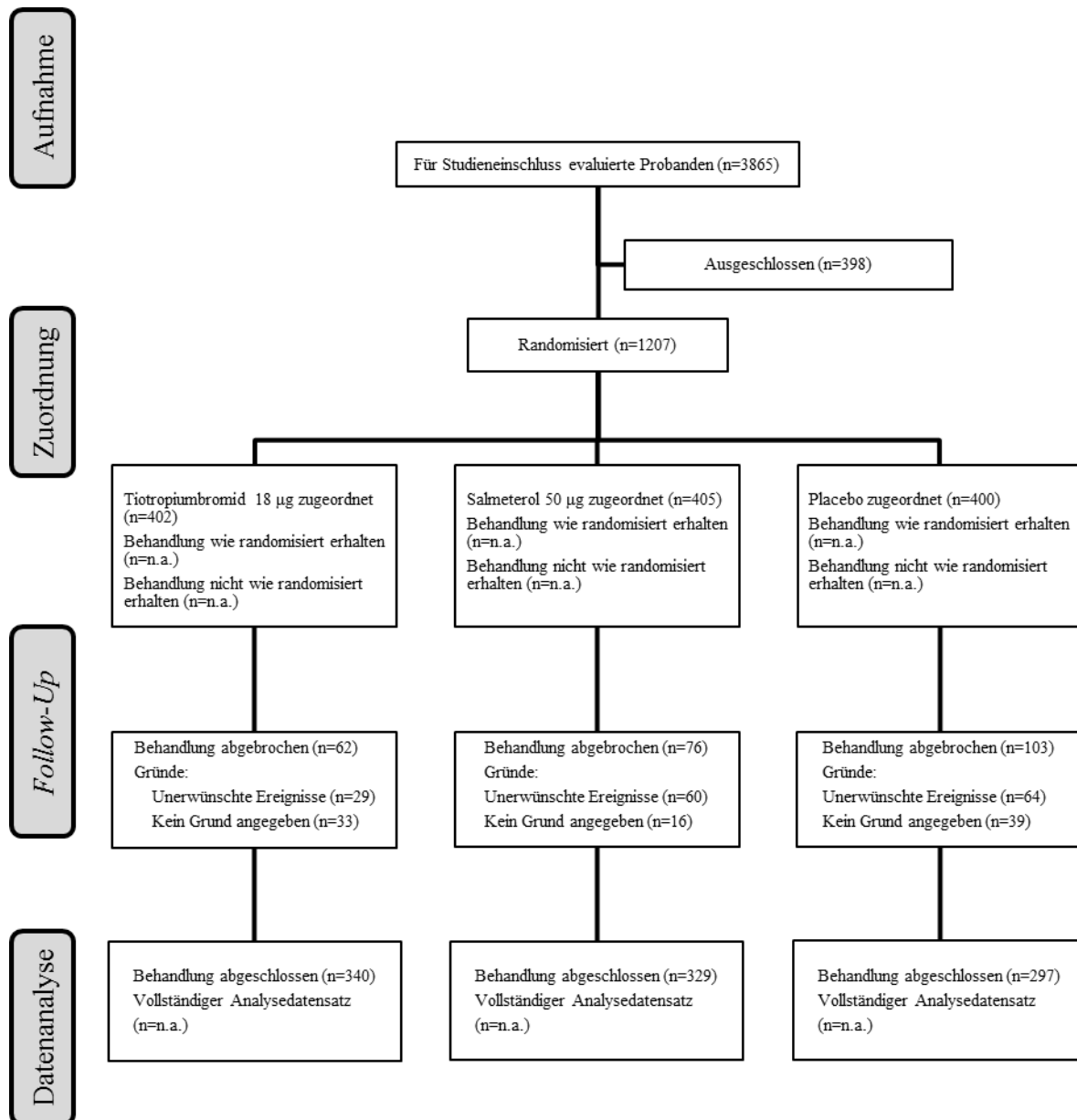
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Brusasco 2003
		<ul style="list-style-type: none"> • Ungeplante Arztbesuche aufgrund von COPD-Exazerbationen • Anzahl und Dauer (in Tagen) stationärer Aufnahmen aufgrund anderer Ursachen • Ungeplante Arztbesuche aufgrund anderer Ursachen • Tage, an denen keine alltäglichen Aktivitäten möglich waren (Arbeitsunfähigkeitstage) • Beschäftigungsstatus • Spitzenspiegel-FEV₁ (Peak-FEV₁) • Mittlerer FEV₁-Wert vor und nach der Behandlung an Tag 1, 15 und 169
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Brusasco 2003
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studien erfolgten im Doppel-Dummy-Design.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Kovarianzanalyse: Spirometrie-Messungen, SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score (Kovariate: Baseline).</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten: Lineare Interpolation zur Schätzung der zufälligen, mittleren und fehlenden Spirometrie-Messwerte mithilfe der beiden angrenzenden Messwerte desselben Patienten an demselben Tag. Für Werte, die aufgrund der Einnahme von Notfallmedikation am Ende des Profils fehlten, wurde der an dem Tag beobachtete FEV₁-Minimalwert als Schätzwert verwendet. Für die Daten, die nicht auf das Ansprechen des Patienten auf die Behandlungsmethode zurückzuführen waren, wurde der letzte verfügbare Wert als Schätzwert verwendet. Einzelne fehlende Antworten im SGRQ wurden entsprechend den vom Entwickler des Fragebogens festgelegten Richtlinien unterstellt. Daten aus fehlenden SGRQ-Fragebögen wurden mithilfe der LOCF-Methode ergänzt. Fehlende TDI-Antworten wurden ebenfalls mit der LOCF-Methode ergänzt, sofern der Patient die Studie nicht aufgrund einer Verschlechterung der COPD abbrach. In solch einem Fall wurde der schlechteste Beobachtungswert verwendet. Fehlende Werte bei stationären Aufnahmen aufgrund anderer Ursachen, ungeplanten Arztbesuchen und Tagen, an denen keine alltäglichen Aktivitäten möglich waren, wurden mithilfe multipler Zuschreibung unter Verwendung der Markov Chain Monte-Carlo Methode geschätzt.</p> <p>Test nach Fisher: Vergleich des prozentualen Anteils der SGRQ- und TDI-Responder sowie der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, stark erhöhten Steroiddosen und zusätzlicher Theophyllin-Behandlung aufgrund von COPD-Exazerbationen. Separate Betrachtung jedes Behandlungspaares.</p> <p>Log-Rank-Test: Vergleich des Anteils der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation sowie der Dauer bis zur ersten stationären Aufnahme. D</p> <p>Wilcoxon-Mann-Whitney-Test: Analyse der Anzahl der Exazerbationen, Tage mit Exazerbationen, stationären Aufnahmen aufgrund von Exazerbationen sowie Tage im Krankenhaus. Paarweise Betrachtung der Behandlungsgruppen.</p> <p>Varianzanalyse: Untersuchung der Anzahl der stationären Aufnahme sowie der Tage im Krankenhaus aufgrund anderer Ursachen und der Anzahl der Tage, an denen keine alltäglichen Aktivitäten möglich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Brusasco 2003
		waren, (Terme für Behandlung und Zentrum). Binomialverteilung: Vergleich des Anteils der Patienten mit mindestens einer stationären Aufnahme
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tiotropiumbromid 18 µg: 402 Salmeterol 50 µg: 405 Placebo: 400 b) keine Angaben c) keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 µg Behandlung abgebrochen (n=62) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=29) Kein Grund angegeben (n=33) Gruppe 2: Salmeterol 50 µg Behandlung abgebrochen (n=76) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=60) Kein Grund angegeben (n=16) Gruppe 3: Placebo Behandlung abgebrochen (n=103) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=64) Kein Grund angegeben (n=39)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Brusasco 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Brusasco 2013

Tabelle 4-276 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Calverley 2003 TRISTAN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2003 TRISTAN
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen und Placebo Hypothese: Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber den Monotherapien und Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 40 – 79 Jahre • Klinisch diagnostizierte COPD • Präbronchodilatatorisches FEV₁ ≥ 25 % und ≤ 70 % des Sollwertes sowie FEV₁/FVC ≤ 70 % • Anstieg des FEV₁ von weniger als 10 % 30 Minuten nach Inhalation des Bronchodilatators Salbutamol 400 µg • Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Klinisch diagnostizierte chronische Bronchitis • ≥ 1 COPD-Exazerbation pro Jahr innerhalb der letzten drei Jahre • ≥ 1 COPD-Exazerbation innerhalb eines Jahres vor Screening, für deren Behandlung Antibiotika und/oder orale Kortikosteroide notwendig waren • Auswurf an der Mehrheit der Tage an 3 Monaten im Jahr, seit mindestens 2 Jahren Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende respiratorische Erkrankungen • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Einnahme von systemischen Kortikosteroiden, hohe Dosis von inhalativen Kortikosteroiden (>1000 µg täglich Beclometasondipropionat, Budesonid, Flunisolid oder >500 µg Fluticason) innerhalb von vier Wochen vor der zweiwöchigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2003 TRISTAN
		Run-in-Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 196 Krankenhäuser in 25 Ländern (Australien und Neuseeland, West-, Ost-, Nord- und Südeuropa, Nordamerika, Russland, Südafrika)</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline (UK)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Inhalation einer Kombinationstherapie von 50 µg Salmeterol und 500 µg Fluticason zweimal täglich mit dem DISKUS[®]- oder Accuhaler[®]-Pulverinhalator (GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 2: Inhalation von 50 µg Salmeterol zweimal täglich mit dem DISKUS[®]- oder Accuhaler[®]-Pulverinhalator (GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 3: Inhalation von 500 µg Fluticason zweimal täglich mit dem DISKUS[®]- oder Accuhaler[®]-Pulverinhalator (GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 4: Inhalation von Placebo zweimal täglich mit dem DISKUS[®]- oder Accuhaler[®]-Pulverinhalator (GlaxoSmithKline)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) nach Bronchodilationsabstinenz von mindestens 6 Stunden und Studienmedikationsabstinenz von mindestens 12 Stunden <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> FVC vor Behandlung FEV₁ 30 Minuten nach Behandlung FVC 30 Minuten nach Behandlung Anzahl der moderaten bis schwerwiegenden COPD-Exazerbationen, definiert als Exazerbationen, für deren Behandlung Antibiotika und/oder orale Kortikosteroide notwendig waren SGRQ-Gesamtscore Notfallmedikation Symptomscore Nächtliches Erwachen Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEK) Kortisolkonzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Keine Angaben

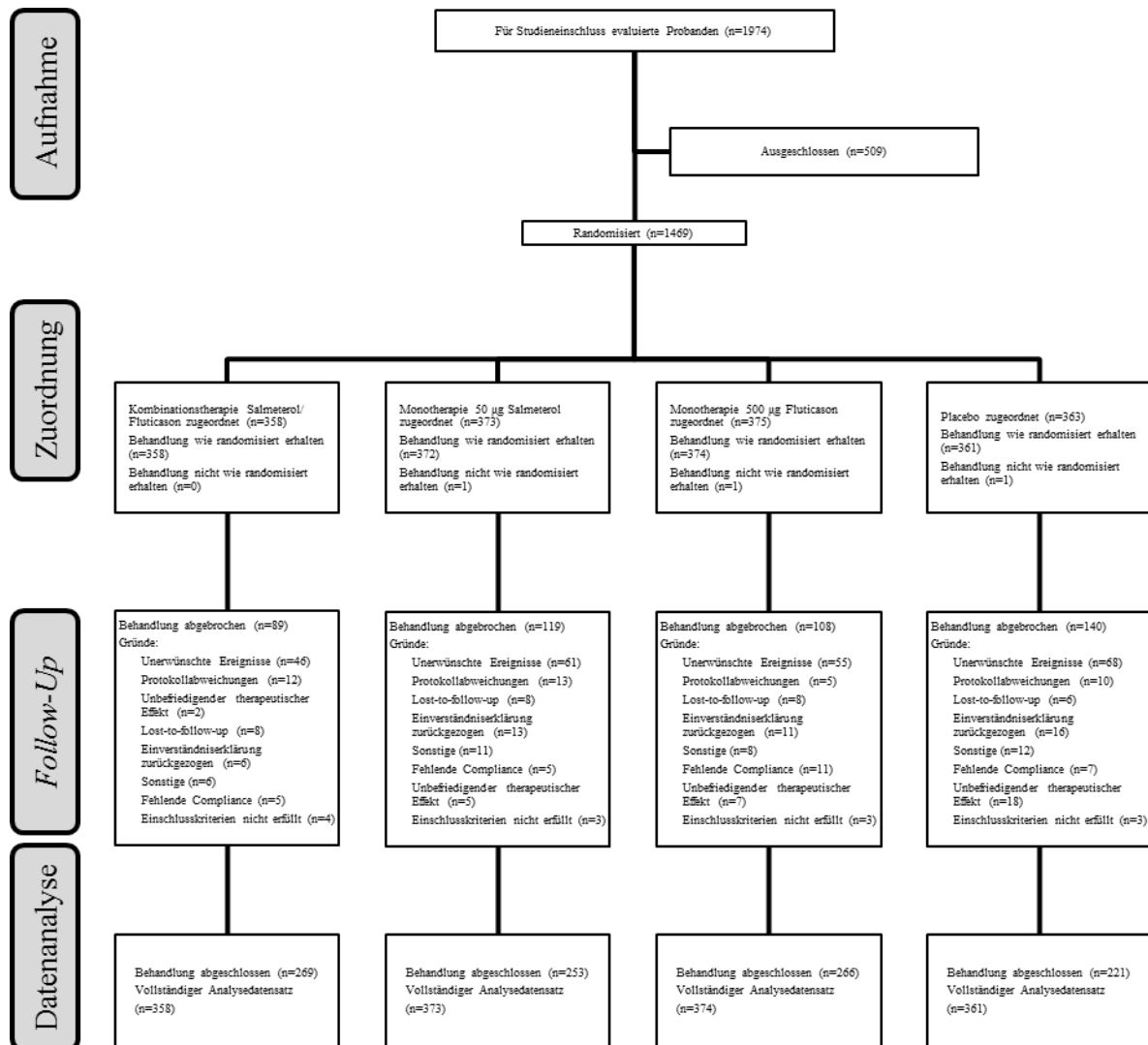
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2003 TRISTAN
	Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um einen FEV ₁ -Unterschied von 0,1 l mit einer Power von 90 % nachzuweisen (Standardabweichung = 0,35 l; Signifikanzlevel = 5 %), wurde eine benötigte Fallzahl von 300 Patienten pro Behandlungsgruppe determiniert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergestützte PACT-Methode (<i>patient allocation for clinical trials program</i>)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Jedes Studienzentrum erhielt eine Liste mit Patientennummern (Zuteilung bei Visite 1) und Behandlungsnummern. Jeder Patient erhielt die nächste, auf der Liste stehende Behandlungsgruppennummer.
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?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein computergestütztes System (PACT), Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfärzte, ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe
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) und b) verblindet c) Keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung	Alle Interventionen erfolgten mit einem DISKUS [®] - oder Accuhaler [®] -

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2003 TRISTAN
	der Ähnlichkeit von Interventionen	Pulverinhalator (GlaxoSmithKline).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><i>Repeated measures analysis</i>: Talspiegel-FEV₁, FVC, FEV₁, Fragebogen-Scores</p> <p>Kovarianzanalyse: Peak-Flow, Kortisol-konzentration, Symptom-Score. Unabhängige Faktoren: Alter, Geschlecht, Land, Baseline-Wert, Raucherstatus</p> <p>Maximum-Likelihood-Poissonregression: COPD-Exazerbationen. Unabhängige Faktoren: Alter, Geschlecht, Land, Baseline-Wert, Raucherstatus</p> <p>Van Elteren Erweiterung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests: Notfallmedikation. Stratifikation nach Raucherstatus. Konfidenzintervallberechnung nach Hodges-Lehmann</p> <p>Cochran-Mantel-Haenszel-Test: Behandlungsabbruch. Stratifikation nach Raucherstatus</p> <p>Cox-Regression: Zeit bis zum Behandlungsabbruch</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Post hoc</i> Analyse der Subgruppen FEV ₁ < 50 % vs. FEV ₁ ≥ 50 % des Sollwertes
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a)</p> <p>Kombinationstherapie Salmeterol/Fluticason: 358 Monotherapie 50 µg Salmeterol: 373 Monotherapie 500 µg Fluticason: 375 Placebo: 363</p> <p>b)</p> <p>Kombinationstherapie Salmeterol/Fluticason: 358 Monotherapie 50 µg Salmeterol: 372 Monotherapie 500 µg Fluticason: 374 Placebo: 361</p> <p>c)</p> <p>Kombinationstherapie Salmeterol/Fluticason: 358 Monotherapie 50 µg Salmeterol: 372 Monotherapie 500 µg Fluticason: 374</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2003 TRISTAN
		Placebo: 361
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: Kombinationstherapie Salmeterol/ Fluticason Behandlung abgebrochen (n=89) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=46) Protokollabweichungen (n=12) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Lost-to-follow-up (n=8) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=6) Sonstige (n=6) Fehlende Compliance (n=5) Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=4)</p> <p>Gruppe 2: Monotherapie Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=119) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=61) Protokollabweichungen (n=13) Lost-to-follow-up (n=8) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=13) Sonstige (n=11) Fehlende Compliance (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5) Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=3)</p> <p>Gruppe 3: Monotherapie Fluticason Behandlung abgebrochen (n=108) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=55) Protokollabweichungen (n=5) Lost-to-follow-up (n=8) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=11) Sonstige (n=8) Fehlende Compliance (n=11) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=7) Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=3)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=140) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=68) Protokollabweichungen (n=10) Lost-to-follow-up (n=6) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=16)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Calverley 2003 TRISTAN
		Sonstige (n=12) Fehlende Compliance (n=7) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=18) Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	August 1998 – Dezember 2000
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Calverley 2003 TRISTAN

Tabelle 4-277 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Dal Negro 2003

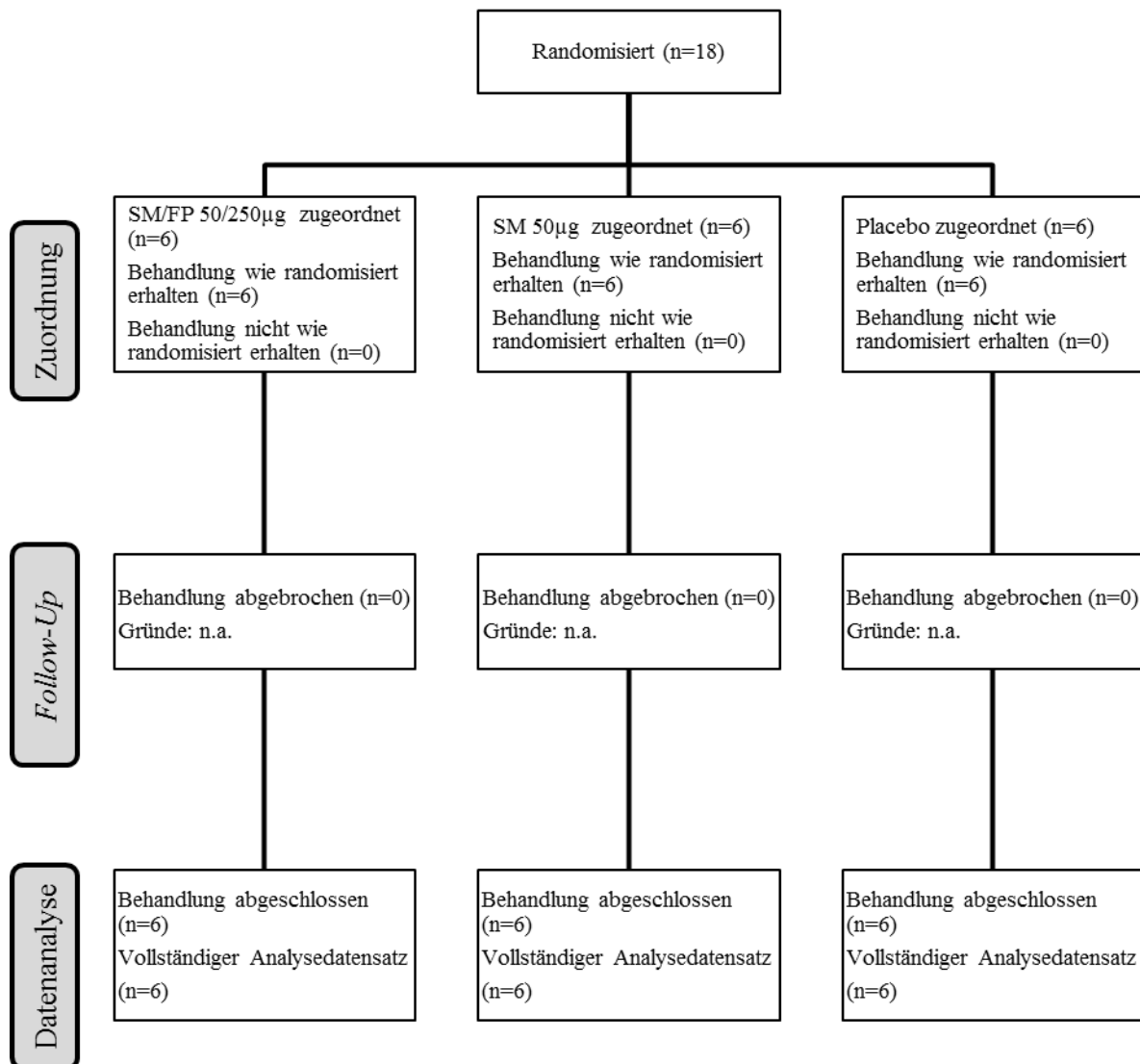
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dal Negro 2003
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticasonpropionat (SM/FP) mit Salmeterol-Monotherapie und Placebo zur Behandlung moderater COPD</p> <p>Hypothese: Überlegenheit der Kombinationstherapie SM/FP gegenüber SM-Monotherapie und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie im Parallelgruppendesign</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-$FEV_1 \leq 80$ % des Sollwertes (aber > 800 ml) • $FEV_1/FVC \leq 70$ % des Sollwertes • Veränderung des $FEV_1 \leq 12$ % gegenüber dem Sollwert nach Einnahme von Salbutamol 400 µg • Regelmäßige Behandlung mit oralem Theophyllin 200 µg BID und kurzwirksamen Beta-2-Adrenergika (bei Bedarf) für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostizierte Asthma bzw. andere Lungenerkrankungen • Reguläre Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden • Instabile Atemwegserkrankung mit erforderlicher Einnahme oraler/parenteraler Kortikosteroide innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn • Umstellungen in der COPD-Medikation innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Run-in-Periode • Infektion der oberen bzw. unteren Atemwege innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Screening • Instabile Angina oder Arrhythmien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dal Negro 2003
		<ul style="list-style-type: none"> • Kürzlicher Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz • Diabetes- und Insulinpatienten • Neuropsychiatrische Störungen • Begleitende Einnahme von COPD-beeinflussenden Medikationen (z.B. Betablocker) • Begleitende Einnahme von Medikationen mit Interaktion mit Methylxanthinen (z.B. Makrolide oder Fluorochinolone) • Überempfindlichkeit gegenüber inhalativen Kortikosteroiden, Beta-2-Agonisten oder Laktose • Alkoholmissbrauch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: SM/FP 50/250 mcg Inhalation, zweimal täglich mit dem DISKUS[®]-Inhalator (GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 2: SM 50 mcg Inhalation, zweimal täglich mit dem DISKUS[®]-Inhalator (GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 3: Placebo Inhalation, zweimal täglich, mit dem DISKUS[®]-Inhalator (GlaxoSmithKline)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel- FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 4, 12, 24, 36, und 52, morgens vor Verabreichung des Medikaments • Veränderung des Talspiegel- FEV₁ (Trough-FEV₁) in Woche 4, 12, 24, 36, und 52, vor Verabreichung des Medikaments, im Vergleich mit der Baseline • Gesamtscore der COPD-bedingten Symptome pro Tag, nach 4, 12, 24, 36 und 52 Wochen • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) vor Verabreichung des Medikaments, in Woche 4, 12, 24, 36, und 52 • COPD-Exazerbationsrate (Anzahl milder, moderater oder schwerwiegender COPD-Exazerbationen) innerhalb der 52-wöchigen Studienphase • Anzahl der Salbutamol-Sprühstöße <p>Es wurden keine präzisen Angaben gemacht, ob es sich bei den Endpunkten um Primärendpunkte oder Sekundärendpunkte handelt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dal Negro 2003
	bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Verabreichung von sowohl der Therapiemedikation als auch Placebo wurde der gleiche Inhalator verwendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	Gepaarte T-Tests, ANOVA in jedem Behandlungsarm und ANOVA für die Baseline-Werte und die Werte nach 52 Wochen als Mittelwerte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Dal Negro 2003
	sekundären Zielkriterien	und Standardabweichung wurden durchgeführt. Das Signifikanzniveau auf bei 5 % festgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) SM/FP 50/250mcg: 6 SM 50mcg: 6 Placebo: 6</p> <p>b) SM/FP 50/250mcg: 6 SM 50mcg: 6 Placebo: 6</p> <p>c) SM/FP 50/250mcg: 6 SM 50mcg: 6 Placebo: 6</p> <p>Obwohl der genau Primärendpunkt nicht bekannt ist, wurde in der Studienunterlage erwähnt das alle Patienten die Behandlung abgeschlossen hatten.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden keine Patienten ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Dal Negro 2003

Tabelle 4-278 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2003
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit des Kombinationspräparats Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/250 µg) mit Placebo und den Einzelkomponenten Salmeterol 50 µg und Fluticasonpropionat 250 µg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>Hypothese: Überlegenheit von Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/250 µg) gegenüber den Einzelkomponenten und Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Klinisch diagnostizierte COPD • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Anamnese ≥ 20 Packungsjahre • Husten mit Auswurf, an den meisten Tagen, über einen Zeitraum von 3 Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren • $FEV_1 < 65\%$ des Sollwertes (aber mehr als 0,7 l) sowie $FEV_1/FVC \leq 70\%$ • Symptome chronischer Bronchitis und moderater Dyspnoe <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung • Einnahme oraler Kortikosteroide während der letzten 6 Monaten vor der Studie • Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm • Moderate oder schwere Exazerbationen während der Run-in-Phase • Andere klinisch signifikante Erkrankung die den Patienten und eine planmäßige Teilnahme an der Studie gefährden könnte

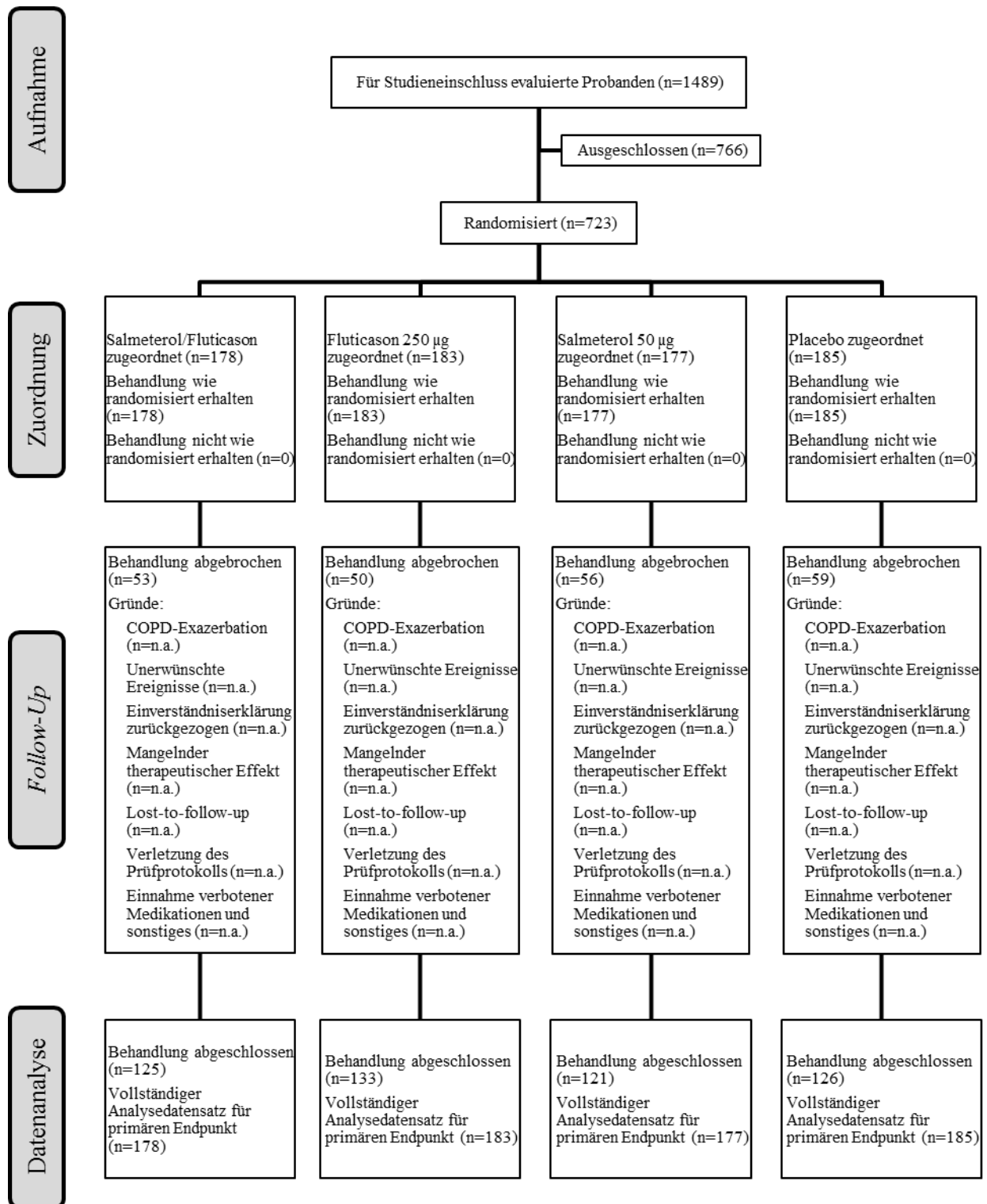
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2003
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 75 Zentren in den USA und 1 in Puerto Rico Sponsor: GlaxoSmithKline
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Run-in-Periode (2 Wochen): Einnahme von Placebo (DISKUS [®] , GlaxoSmithKline, Inc.) und Albuterol (MDI [®] oder vernebelt; VENTOLIN [®] , GlaxoSmithKline, Inc.) bei Bedarf; keine Einnahme von Kortikosteroiden und Bronchodilatoren (Ausnahme: Theophyllin) Behandlungsphase (24 Wochen): Gruppe 1: Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/250 µg), Inhalation (ADVAIR [®] DISKUS, GlaxoSmithKline, Inc.) BID Gruppe 2: Fluticasonpropionat 250 µg, Inhalation (FLOVENT [®] DISKUS, GlaxoSmithKline, Inc.) BID Gruppe 3: Salmeterol 50 µg (SEREVENT [®] DISKUS, GlaxoSmithKline, Inc.) Gruppe 4: Placebo (DISKUS [®] , GlaxoSmithKline, Inc.) BID
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Morgendlicher Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) vor Einnahme der Dosis • Morgendlicher Talspiegel-FEV₁, 2 Stunden nach Einnahme der Dosis Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chronic Bronchitis Symptoms Questionnaire</i> (CBSQ) • BDI/TDI-Fokal-Score • Inzidenz der COPD-Exazerbationen • <i>Chronic Respiratory Disease Questionnaire</i> (CRDQ) • Morgendliche Peak-Flow-Rate (<i>peak expiratory flow rate</i>, PEFR) • Einnahme von Notfallmedikation (Albuterol) • Nächtliches Erwachen, welches die Einnahme von Albuterol zufolge hatte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2003
	Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 720 Patienten (180 pro Behandlungsgruppe) vor, um mit einer Power von ungefähr 80 % einen Unterschied von 75 mL im Talspiegel-FEV ₁ vor Einnahme der Dosis und 80 ml im Talspiegel-FEV ₁ nach Einnahme der Dosis zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Reversibilität (definiert als Zunahme von $\geq 12\%$ und 200 ml in FEV ₁ nach Einnahme von 400 µg Albuterol) und Lage des Studienzentrums.
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2003
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Studienmedikationen wurden mithilfe des DISKUS [®] -Inhalators zweimal täglich verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Talspiegel-FEV₁ (vor und nach Einnahme der Dosis), CBSQ und CRDQ wurden mithilfe einer adjustierten Kovarianzanalyse, mit Faktoren für Baseline-Werte und Prüfarzt, untersucht.</p> <p>Die Schätzung der Behandlungseffekte und Analyse von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen für den BDI- und TDI-Fokal-Score erfolgte mittels adjustierter Varianzanalyse (Prüfarzt).</p> <p>Die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation wurde unter Verwendung des Wald-Tests basierend auf einem proportionalen Cox-Hazard-Modells, mit Alter und Baseline-FEV₁ als Kovariaten, analysiert.</p> <p>Ein Wilcoxon-Test (mit Van-Elteren-Modifikation; adjustiert für den Prüfarzt) wurde für die Analyse der gemittelten Peak-Flow-Werte, Anzahl nächtlichen Erwachens sowie die Einnahme von Notfallmedikation herangezogen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Ergebnisse für die Endpunkte „Morgendlicher Talspiegel-FEV ₁ (Trough-FEV ₁) vor Einnahme der Dosis“ und „Morgendlicher Talspiegel-FEV ₁ , 2 Stunden nach Einnahme der Dosis“ wurden in den Subgruppen „Reversibilität“ und „nicht- Reversibilität“ berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Salmeterol/Fluticasonpropionat: 178 Fluticasonpropionat: 183 Salmeterol: 177 Placebo: 185</p> <p>b) Salmeterol/Fluticasonpropionat: 178 Fluticasonpropionat: 183 Salmeterol: 177 Placebo: 185</p> <p>c) Salmeterol/Fluticasonpropionat: 178 Fluticasonpropionat: 183 Salmeterol: 177 Placebo: 185</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Gruppe 1: Salmeterol/Fluticasonpropionat Behandlung abgebrochen (n=53)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hanania 2003
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 2: Fluticasonpropionat Behandlung abgebrochen (n=50)</p> <p>Gruppe 3: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=56)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=59)</p> <p>Gründe für Abbrüche nur allgemein angegeben, nicht pro Studienarm: COPD-Exazerbation (n=59) Unerwünschte Ereignisse (n=31) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=35) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=31) Lost-to-follow-up (n=13) Verletzung des Prüfprotokolls (n=33) Einnahme verbotener Medikationen und sonstiges (n=16)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	10. November 1998 – 28. August 2000
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Hanania 2003

Tabelle 4-279 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Casaburi 2002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Casaburi 2002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit und Verträglichkeit von einmal täglich Tiotropiumbromid (18mcg) gegenüber Placebo einmal täglich. Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: Zwei identische, 49-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien Randomisierungsverhältnis: 3:2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD (gemäß Definition der <i>American Thoracic Society</i>, ATS) • Ambulant behandelte Patienten • Alter ≥ 40 Jahre • Weiblich oder Männlich • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • Stabile Atemwegsobstruktion • $FEV_1 \leq 65\%$ $FVC \leq 70\%$ des Sollwertes • $FEV_1/FVC \leq 70\%$ Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Asthma, allergische Rhinitis oder Atopie in der Krankengeschichte • Eosinophilenzahl > 600 Zellen/mm³ • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Einnahme von mehr als dem Äquivalent von 10 mg Prednison pro Tag in dem Monat vor Studieneintritt • Kürzlicher Herzinfarkt (≤ 1 Jahre vor der Studie), Herzversagen (≤ 3 Jahre vor der Studie) oder Arrhythmien, die eine medikamentöse Therapie erfordern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Casaburi 2002
		<ul style="list-style-type: none"> • Engwinkelglaukom • Symptomatische Prostatahyperplasie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 50 Zentren (keine weiteren Angaben)</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 µg (in Laktose), einmal täglich (morgens), Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators (HandiHaler[®], Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland)</p> <p>Gruppe 2: Placebo (Laktose), einmal täglich (morgens), Inhalation mithilfe eines Trockenpulverinhalators (HandiHaler[®], Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talsspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁), eine Stunde vor sowie direkt vor Einnahme (5 min) der Studienmedikation • Talsspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Verabreichung der Studienmedikation <p>Talsspiegel-FEV₁ gemessen an Tag 1 sowie Woche 1, 7, 13, 25, 37 und 49.</p> <p>Spitzenspiegel-FEV₁ im Vergleich zur Baseline, gemessen an Tag 1, 8, 92, 344 und zum Studienende</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FVC am ersten Tag, und Woche 1, 7, 13, 25, 37 und 49, wobei die Messung 1 Stunde, und 5 Minuten vor, und 30, 60, 120, und 189 Minuten nach der Verabreichung des Medikaments statt fand • Talsspiegel-FVC (Trough-FVC), im Vergleich mit der Baseline, gemessen an Tag 1, 8, 92, 344 und zum Studienende • Spitzenspiegel-FVC im Vergleich zur Baseline, gemessen an Tag 1, 8, 92, 344 und zum Studienende • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) (Messung 2-mal täglich) • Peak-Flow am Ende der Studie im Vergleich zur Baseline (Messung 2-mal täglich) • TDI-Fokal-Score, gemessen an Tag 50, 92, 176, 260 und 344 • TDI-Responder (Anteil bzw. Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Einheit im TDI-Gesamtscore) an Tag 50, 92, 176, 260 und 344 • SGRQ-Gesamtscore, SGRQ-Impact-Score, SGRQ-Activity-Score und SGRQ-Symptoms-Score im Vergleich zur Baseline, gemessen nach 6, 9 und 12 Monaten • SGRQ-Gesamtscore, SGRQ-Impact-Score, SGRQ-Activity-Score und SGRQ-Symptoms-Score, im Vergleich zur Baseline, gemessen an Tag 50, 92, 176, 260 und 344.

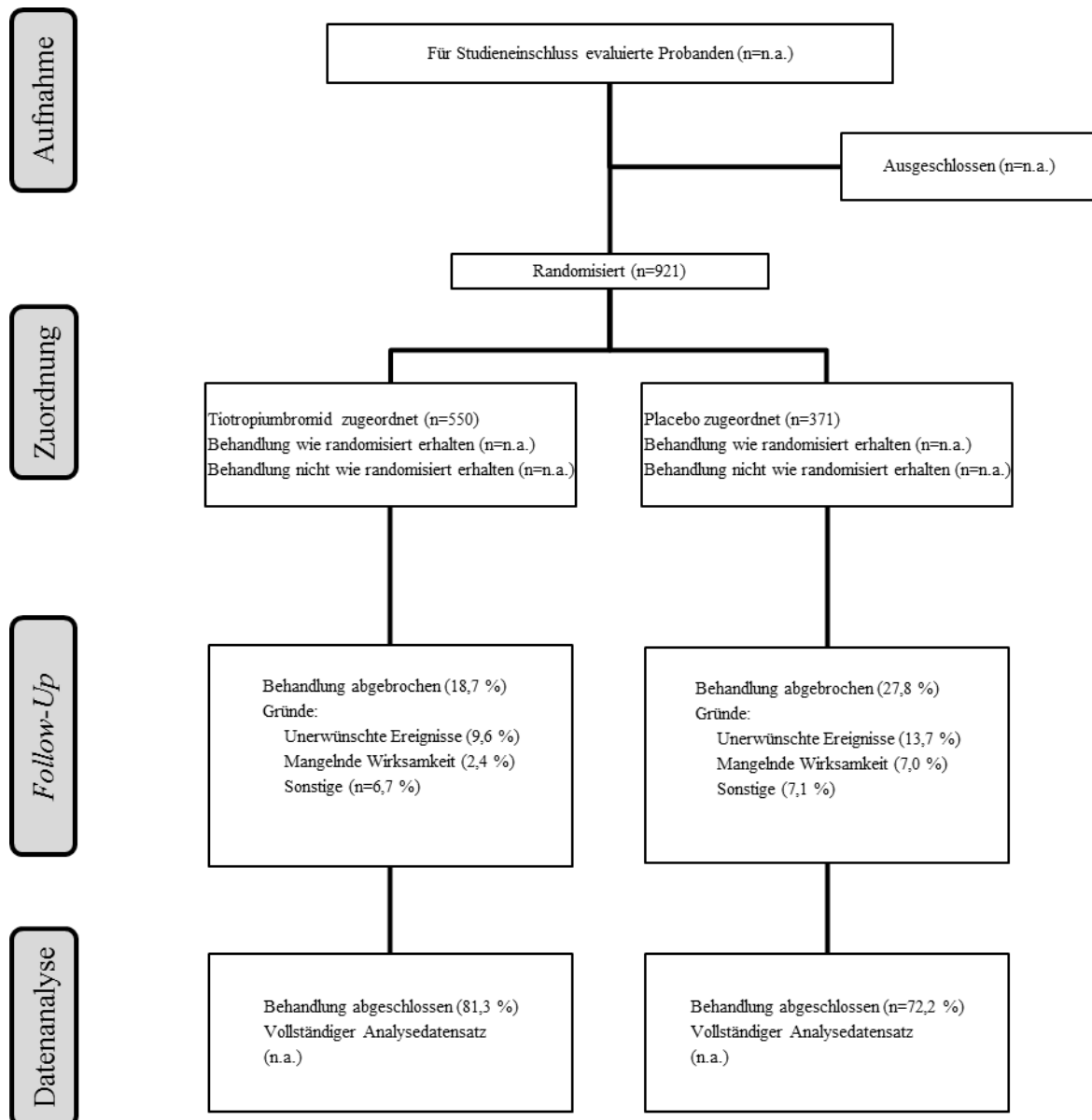
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Casaburi 2002
		<ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder (Verbesserung von ≥ 4 Einheiten im Vergleich zur Baseline) • COPD-Symptom-Gesamtscore (1-8) an Tag 50, 92, 176, 260 und 344 • Verteilung der TDI-Ergebnisse zwischen der Tiotropiumbromid-Behandlungsgruppe und Placebobehandlungsgruppe • Verteilung der <i>Physician's Global Evaluation</i> (PGE)-Ergebnisse zwischen der Tiotropiumbromid-Behandlungsgruppe und Placebobehandlungsgruppe • Medikamenteneinnahme (Bedarf an Albutamol (Sprühstöße)) im Vergleich zur Baseline • BDI-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline • Inzidenz von COPD-Exazerbationen (Anteil der Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation) • Anteil bzw. Anzahl der Patienten mit stationärer Aufnahme aufgrund von COPD-Exazerbationen • Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation • Rate von COPD-Exazerbationen (Anzahl der COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr) • Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage pro Patient, pro Jahr) aufgrund von COPD-Exazerbationen • SF-36-Score im Vergleich zur Baseline nach einem Jahr.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 0,215 l wurde eine Stichprobengröße von 60 Patienten pro Studienarm berechnet, um einen Unterschied von 0,13 l des Talspiegel-FEV ₁ (Trough-FEV ₁) aufzuzeigen. 240 Patienten (pro Studie) wurden geschätzt, um eine adäquate Sicherheitsexposition zu gewährleisten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Casaburi 2002
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen (Tiotropiumbromid und Placebo) wurden in Form von äußerlich identischen Kapseln mithilfe des HandiHaler®-Inhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ANCOVA Kovariaten: Behandlung, Zentrum, Baseline Exakter Fisher-Test: Studienabbrüche und Anteil von Patienten mit klinisch relevanten Ansprechen auf die Therapie Logistische Regression: Anteil von Patienten mit mindestens einer COPD-Exazerbation, Hospitalisierungen aufgrund einer COPD-Exazerbation (dafür wurden nur COPD-Exazerbationen herangezogen, die als unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden). T-Test und Spearman-Rank-Korrelation: Baseline-Werte (stetige Daten) Exakter Fisher-Test: Baseline-Werte (Prävalenzen) <i>Random coefficient regression</i> (RCR): Rate der Verringerung des FEV ₁ Wilcoxon-Mann-Whitney-Test: Anzahl der COPD-Exazerbationen und Hospitalisierungen Analysen wurden nicht für multiples Testen adjustiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	<ul style="list-style-type: none"> Korrelation zwischen TDI und verschiedenen anderen Endpunkten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Casaburi 2002
	adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen Baseline-Werten und Werten zu Studienende • Unterschied im Gebrauch von Albuterol und SGRQ-Gesamtscore stratifiziert nach TDI-Responder/-Non-Responder • TDI-Responder nach BDI-Schweregrad durch Interaktionseffekt • TDI stratifiziert nach PGE • ANOVA für den Vergleich von Tiotropiumbromid stratifiziert nach Responder/ Non-Responder mit Placebo • Stratifizierte Analysen nach Baseline FEV₁ < 50 % / ≥ 50 % • Subgruppenanalyse von Patienten von GOLD-Stadium I • Post-hoc-Analysen für die Assoziation von Häufigkeit von Exazerbationen mit anderen Endpunkten • Anzahl der Exazerbationen stratifiziert nach TDI und SGRQ
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tiotropiumbromid: 550 Placebo: 371 b) Keine Angaben c)Keine Angaben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Tiotropiumbromid Behandlung abgebrochen (18,7 %) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (9,6 %) Mangelnde Wirksamkeit (2,4 %) Sonstige (6,7 %) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (27,8 %) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (13,7 %) Mangelnde Wirksamkeit (7,0 %) Sonstige (7,1) Zusätzlich brachen 24% der Patienten die Studie vorzeitig ab, da das Verfallsdatum der Studienmedikation überschritten war. Es wurde nicht als notwendig erachtet, dem Patienten eine neue

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Casaburi 2002
		Studienmedikation zukommen zu lassen, da die angestrebte Populationsgröße aufgrund der geringer als erwarteten Abbrecherrate bereits erreicht war.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Casaburi 2002

Tabelle 4-280 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirkung von Salmeterol 50 µg zweimal täglich (BID) mit Placebo in Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die bereits mit Anticholinergika behandelt werden Hypothese: Überlegenheit von Salmeterol gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudie mit einer 4-wöchigen Run-in-Periode Randomisierungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet • Einnahme von Anticholinergika für ≥ 4 Wochen vor Studieneintritt (Mono- oder Kombinationstherapie) • Raucher/Ex-Raucher mit Anamnese ≥ 10 Packungsjahre • $FEV_1 \leq 85$ % des Sollwertes • $FEV_1/FVC \leq 70$ % • FEV_1-Reversibilität 5 % - 15 % nach Einnahme eines Beta-2-Agonisten oder Nachweis darüber für vorausgegangene 12 Monate • Anzeichen von Symptomen an mindestens 7 Tagen der letzten 14 Tage der Run-in-Periode • Auswurf an den meisten Tagen während mindestens 3 aufeinanderfolgenden Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Andere respiratorische Infektionserkrankungen, welche die Einnahme von Medikation erforderte • Stationäre Aufnahme aufgrund von COPD innerhalb von 4

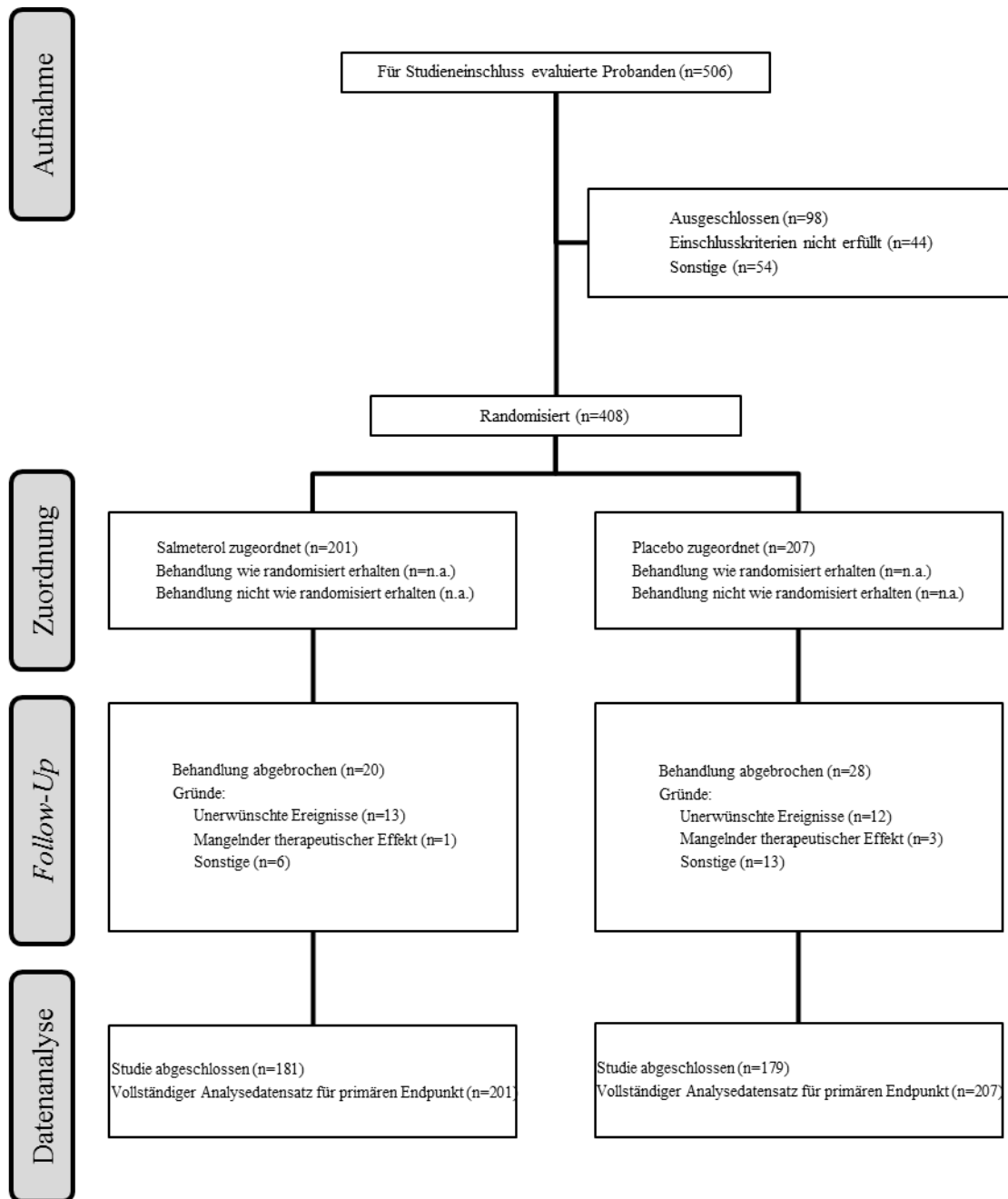
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2002
		<p>Wochen vor dem Beginn der Run-in-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende respiratorische Erkrankungen • Schwangere Frauen und stillende Mütter • Unfähigkeit, Inhalator zu gebrauchen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienzentren: 52 Studienzentren in 6 Ländern, darunter Dänemark (6), Kanada (28), die Niederlande (3), Russland (4), Schweden (4) und Vereinigtes Königreich (7)</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline (Kanada)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Run-in-Periode (4 Wochen): Während der Run-in-Periode wurden alle β_2-Agonisten (einschließlich Salmeterol und Formoterol) durch Salbutamol (Ventolin[®], GSK, Kanada; 100 μg/Sprühstoß via Mehrfachdosisinhalator oder 400 μg Rotadisk[®] via Diskhaler) als Notfallmedikation während der Studie ausgetauscht. Diese Notfallmedikation wurde nur bei Bedarf verwendet und ersetzte alle anderen kurzwirksamen Beta-2-Agonisten, die Patienten vorher einnahmen.</p> <p>Behandlungsperiode (24 Wochen): Gruppe 1: Salmeterol 50 μg BID, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-/Accuhaler[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline)</p> <p>Gruppe 2: Placebo BID, Inhalation mithilfe des DISKUS[®]-/Accuhaler[®]-Inhalators (GlaxoSmithKline)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptom-Scores zu Tages- und Nachtzeit (basierend auf einer <i>Daily Record Card</i> (DRC)) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz der COPD-Exazerbationen (Anteil von Patienten mit ≥ 1 COPD-Exazerbationen) • Anteil von Patienten mit ≥ 2 COPD-Exazerbationen • Mittlerer morgendlicher Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) • Mittlerer abendlicher Peak-Flow • Husten • Auswurf (Farbe) • Einnahme von Notfallmedikation (Salbutamol) • Morgendlicher Talspiegel- FEV₁ (Trough-FEV₁) • SGRQ-Gesamtscore
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2002
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 454 Patienten (227 pro Behandlungsgruppe) vor, um einen klinisch signifikanten Unterschied in dem Anteil der Patienten (mehr als 15 %) mit oder ohne Tageszeit-Symptome zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einer Power von 90 % und einem Signifikanzniveau von 5 % nachzuweisen. Mit der Anzahl der Patienten, die tatsächlich randomisiert wurden, konnte ein Unterschied von mindestens 15 % zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einer Power von mehr als 85 % aufgezeigt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Randomisierungsliste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 (jedem Prüfzentrum wurden komplette Blocks zugewiesen)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung wurde entsprechend einer Sequenz kontinuierlicher, zufälliger Zuordnungsnummern vorbestimmt.
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?	Computergenerierte Randomisierungsliste
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	a) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2002
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Studienmedikationen wurden zweimal täglich mithilfe des DISKUS [®] -/Accuhaler [®] -Inhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Symptom-Scoredaten sowie der Bedarf an Notfallmedikation (Salbutamol) für den 24-wöchigen Studienverlauf wurden mittels eines Wilcoxon-Rank-Tests (korrigiert für Länder mithilfe des Van-Elteren-Tests) analysiert.</p> <p>Die mittlere Behandlungsdifferenz sowie zugehörige 95 %-ige Konfidenzintervalle wurden mittels der Hodges-Lehmann-Methode geschätzt. Mittlere morgendliche und abendliche PEF- und FEV₁-Messwerte wurden mittels adjustierter ANCOVA mit Faktoren für Alter, Geschlecht, Land und Messwerten vor der Behandlung ausgewertet; der Baseline-Wert für den Peakflow sowie FEV₁ resultierte aus dem entsprechenden Durchschnittswert während der Run-in-Periode.</p> <p>Der SGRQ-Gesamtscore wurde mithilfe einer ANOVA mit Faktoren für Alter, Geschlecht und Land analysiert. Veränderungen innerhalb einer Behandlungsgruppe wurden mittels gepaarter t-Tests für die Werte vor der Behandlung versus die letzten Werte während der Behandlungsperiode analysiert.</p> <p>Die Anzahl der Patienten, die mindestens eine COPD-Exazerbation erlebten, wurde mittels einer logistischen Regression mit Faktoren für Alter und Geschlecht untersucht. Die Anzahl der Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen wurde auf ähnliche Art und Weise analysiert.</p> <p>Alle Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	<p>a) Salmeterol: 201 Placebo: 207</p> <p>b) Salmeterol: 201 Placebo: 207</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2002
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Salmeterol: 201 Placebo: 207
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=20) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=13) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=1) Sonstige (n=6) Gruppe 2: Placebo Behandlung abgebrochen (n=28) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=12) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=3) Sonstige (n=13)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18. November 1996 – 25. März 1998
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Chapman 2002

Tabelle 4-281 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Donohue 2002

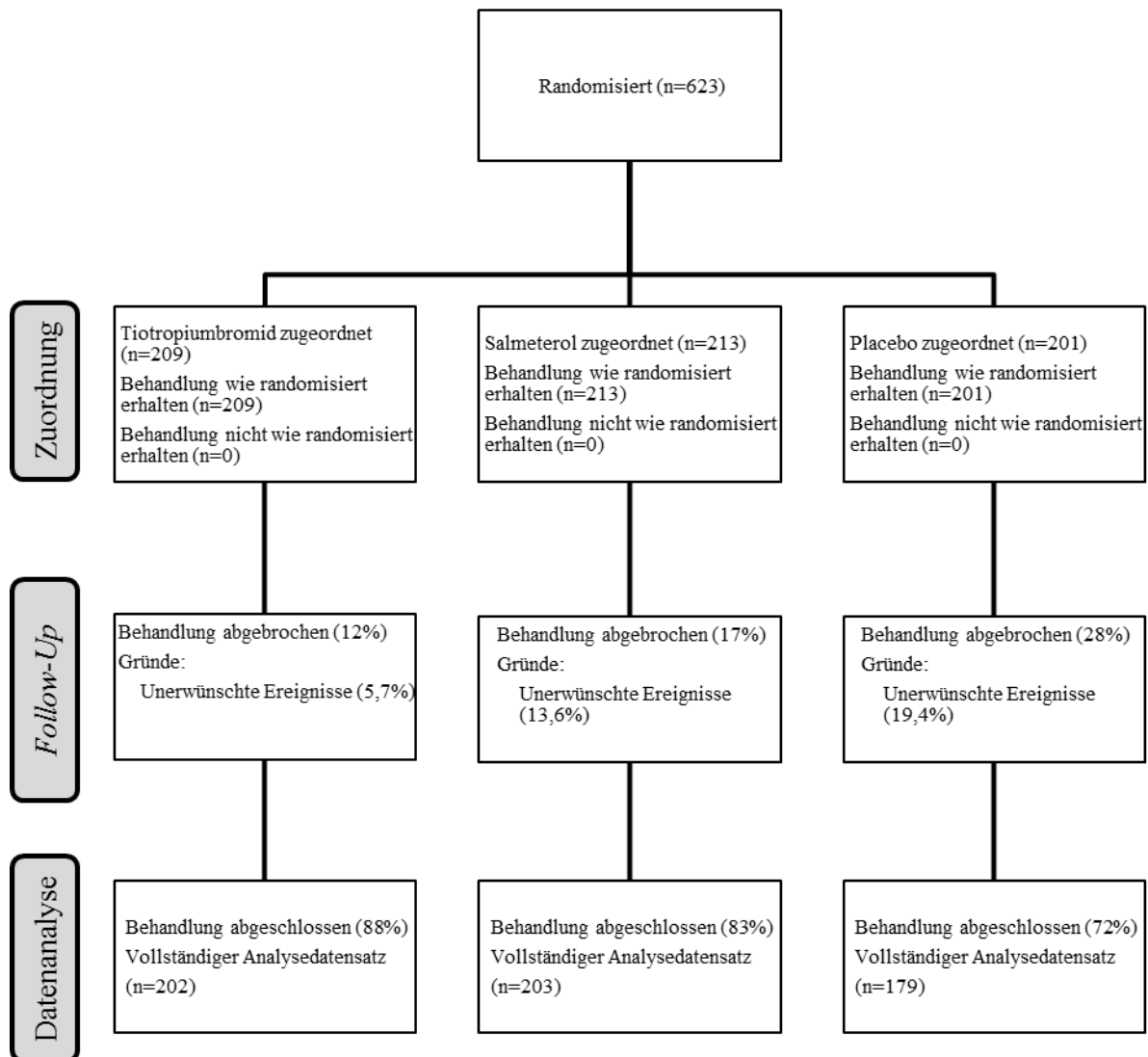
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Langzeit-Wirksamkeit von Tiotropiumbromid gegenüber Salmeterol und Placebo bei Patienten mit COPD über einen Zeitraum von 6 Monaten Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Salmeterol und Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 6-monatige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign Randomisierungsverhältnis: 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD • Alter ≥ 40 Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit Anamnese > 10 Packungsjahre • $FEV_1 \leq 60$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC \leq 70$ % Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende oder frühere Asthma-Erkrankung, allergische Rhinitis oder Atopie • Erhöhte Eosinophilenzahl • Infektionen der Atemwege • Regelmäßige Sauerstofftherapie > 1 Stunde/Tag • Andere signifikante Erkrankung neben COPD
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 39 Zentren in 12 Ländern (keine weiteren Angaben) Sponsor: Boehringer Ingelheim
5	Interventionen	Gruppe 1:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2002
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tiotropiumbromid 18 µg einmal täglich morgens, Inhalation mithilfe eines Dosieraerosols (MDI, HandiHaler [®] (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) Gruppe 2: Salmeterol 50 µg, MDI, zweimal täglich (alle 12 Stunden) Gruppe 3: Placebo, MDI, zweimal täglich (alle 12 Stunden)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Es wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden. Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) • Veränderung des FEV₁ 12 Std nach der ersten Dosis • FEV₁ AUC_{0-12h} • FEV₁ AUC_{0-3h} • Spitzenspiegel-FEV₁ • Talspiegel-FVC • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) morgens und abends • Gebrauch von Notfallmedikation • BDI-Fokal-Score • TDI-Fokal-Score • SGRQ-Gesamtscore • COPD-Exazerbationsrate
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2002
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) Keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurde im Doppel-Dummy-Design durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ANCOVA Kovariate: Baseline-Werte (Für Peak-Flow und Notfallmedikation wurde der Mittelwert der Beobachtungen der letzten Woche als Kovariate verwendet). Adjustierung für multiples Testen wurde nicht durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede	a) Tiotropiumbromid: 209

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Donohue 2002
	<p>durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Salmeterol: 213 Placebo: 201</p> <p>b) Tiotropiumbromid: 209 Salmeterol: 213 Placebo: 201</p> <p>c) Tiotropiumbromid: 202 Salmeterol: 203 Placebo: 179</p>
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Gruppe 1: Tiotropiumbromid Behandlung abgebrochen (12%) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (5,7%)</p> <p>Gruppe 2: Salmeterol Behandlung abgebrochen (17%) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (13,6%)</p> <p>Gruppe 3: Placebo Behandlung abgebrochen (28%) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (19,4%)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Donohue 2002

Tabelle 4-282 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mahler 2002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Mahler 2002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Salmeterol 50 µg, Fluticasonpropionat 500 µg, dem Kombinationspräparat Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/500 µg) und Placebo zur Behandlung von COPD über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>Hypothese: Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticasonpropionat gegenüber Monotherapien mit den einzelnen Komponenten sowie Placebo</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie</p> <p>Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren • Klinisch diagnostizierte COPD • Täglicher Husten mit Auswurf sowie Dyspnoe für 3 Monate innerhalb eines Jahres für zwei aufeinanderfolgende Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Anamnese ≥ 20 Packungsjahre • $FEV_1 < 65\%$ (aber mehr als 0.7 L) des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC \leq 70\%$ <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung • Einnahme oraler Kortikosteroide in den letzten 6 Wochen vor der Studie • Klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten im Elektrokardiogramm • Moderate oder schwere Exazerbationen während der Run-in-Phase • Langezeitsauerstofftherapie • Andere klinisch signifikante Erkrankungen

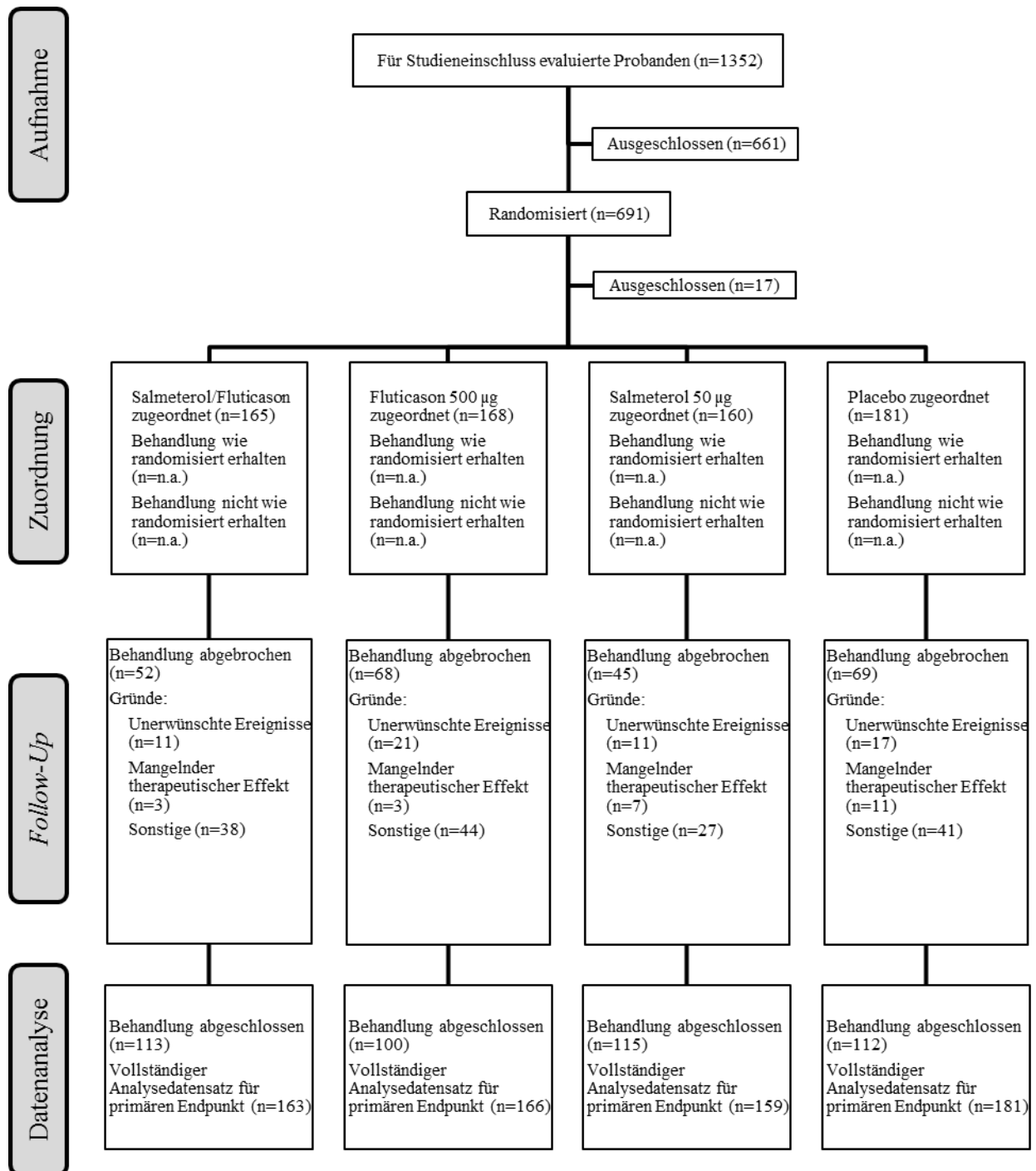
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Mahler 2002
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 69 Studienzentren in den USA Sponsor: GlaxoSmithKline
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Run-in-Phase (2 Wochen): Einnahme von Placebo BID mithilfe des DISKUS®-Inhalators (GlaxoSmithKline) und falls notwendig Albuterol (Mehrdosen-Inhalator oder vernebelt) Behandlungsphase (24 Wochen): Gruppe 1: Salmeterol/Fluticasonpropionat (50/500 µg) BID, Inhalation mithilfe des DISKUS®-Inhalators (GlaxoSmithKline) Gruppe 2: Fluticasonpropionat 500 µg BID, Inhalation mithilfe des DISKUS®-Inhalators (GlaxoSmithKline) Gruppe 3: Salmeterol 50 µg BID, Inhalation mithilfe des DISKUS®-Inhalators (GlaxoSmithKline) Gruppe 4: Placebo BID, Inhalation mithilfe des DISKUS®-Inhalators (GlaxoSmithKline)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Morgendlicher Talspiegel-FEV₁ (Trough FEV₁) im Vergleich zur Baseline vor Einnahme der Dosis • Morgendlicher Talspiegel-FEV₁ im Vergleich zur Baseline 2 Stunden nach Einnahme der Dosis Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) über einen Zeitraum von 12 Stunden • CBSQ (<i>Chronic Bronchitis Symptom Questionnaire</i>) • BDI-/TDI-Fokal-Score • Inzidenz von COPD-Exazerbationen • CRDQ (<i>Chronic Respiratory Disease Questionnaire</i>) • Morgendliche Peak-Flow-Rate (<i>peak expiratory flow rate</i>, PEFR) • Salbutamol-Einnahme • Nächtliches Erwachen welches die Einnahme von Albuterol erforderte
6b	Änderungen der	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Mahler 2002
	Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 700 Patienten (175 Patienten pro Behandlungsgruppe) vor, um einen Unterschied von 100 ml in Talspiegel-FEV ₁ zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von ≥ 91 % und einem Signifikanzniveau von 5 % nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Reversibilität und Lage des Studienzentrums.
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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	a) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Mahler 2002
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle vier Studienmedikationen wurden zweimal täglich mithilfe des DISKUS [®] -Inhalators verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienende und zu allen anderen Erhebungszeitpunkten in Bezug auf den Talspiegel-FEV ₁ , CBSQ und CRDQ wurden mittels einer adjustierten Kovarianzanalyse, mit Faktoren für Baseline und Prüfarzt, untersucht. Der BDI-/TDI-Fokal-Score wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels einer Varianzanalyse verglichen. Die Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation wurde mittels Chi-Quadrat-Test basierend auf einem proportionalen Cox-Hazard-Modells mit Alter und Baseline-FEV ₁ als Kovariaten analysiert. Für die Analyse des Peak-Flows, nächtlichem Erwachen, sowie Einnahme von Albuterol wurde ein Wilcoxon-Test mit Van-Elteren-Modifikation verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Salmeterol/Fluticasonpropionat: 165 Fluticasonpropionat: 168 Salmeterol:160 Placebo: 181 b) 691 Patienten wurden zu Beginn randomisiert und behandelt c) Salmeterol/Fluticasonpropionat: 163 Fluticasonpropionat: 166 Salmeterol:159 Placebo: 181
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Salmeterol/Fluticasonpropionat Behandlung abgebrochen (n=52) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=11) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=3) Sonstige (n=38) Gruppe 2: Fluticasonpropionat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Mahler 2002
		<p>Behandlung abgebrochen (n=68) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=21) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=3) Sonstige (n=44)</p> <p>Gruppe 3: Salmeterol Behandlung abgebrochen (n=45) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=11) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=7) Sonstige (n=27)</p> <p>Gruppe 4: Placebo Behandlung abgebrochen (n=69) Gründe: Unerwünschte Ereignisse (n=17) Mangelnder therapeutischer Effekt (n=11) Sonstige (n=41)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	24. September 1998 – 05. Mai 2000
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Mahler 2002

Tabelle 4-283 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossi 2002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rossi 2002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Formoterol, Theophyllin (THEO) und Placebo bei Patienten mit COPD Hypothese: Überlegenheit von Formoterol und THEO gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD (gemäß Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i>) • Alter \geq 40 Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Anamnese \geq 10 Packungsjahre • FEV₁ < 70 % des prognostizierten Normalwertes, sowie \geq 0,75 l • FEV₁/FVC < 89 % des Sollwertes für Frauen und 88 % für Männer • Symptome zur Tages- und Nachtzeit an mindestens 4 Tagen der 7-tägigen Run-In-Phase Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Asthma-Erkrankung oder Asthma in der Kindheit • Infektion der Atemwege, innerhalb der des 1. Monats, vor dem Screening, oder während der Run-in Phase • Krankenhausaufenthalt aufgrund einer akuten COPD-Exazerbation, innerhalb des 1. Monats vor dem Screening oder während der Run-in-Phase • Langzeitsauerstofftherapie • Verlängertes QTc-Intervall > 0.46 vor dem Screening • Therapie mit oralen oder parenteralen Kortikosteroiden bzw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rossi 2002
		<p>oralem Xanthin, innerhalb des 1. Monats vor dem Screening oder während der Run-in Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit inhalativen, oralen oder parenteralen Kortikosteroiden bzw. oralem Xanthin, in welcher die Dosis geändert wurde, innerhalb des 1. Monats, vor dem Screening, oder während der Run-in-Phase • Bestehende Behandlung mit Theophyllin • Bestehende Behandlung mit inhalativen oder oralen Anticholinergika • Bestehende Behandlung mit inhalativen oder oralen Beta-2-Sympathomimetika
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: 81 Zentren weltweit (keine weiteren Angaben)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Gruppe 1: Formoterol 12 mcg (F12), zweimal täglich mit dem Foradil[®] Aerolizer[®] (Novartis, Basel, Schweiz) – verblindet</p> <p>Gruppe 2: Formoterol 24 mcg (F24), zweimal täglich mit dem Foradil[®] Aerolizer[®] (Novartis, Basel, Schweiz) – verblindet</p> <p>Gruppe 3: THEO 200 mg oder 300 mg Tabletten (Patientenplasmalevel: 8-20 mg/l), zweimal täglich – unverblindet</p> <p>Gruppe 4: Placebo, zweimal täglich mit dem Foradil[®] Aerolizer[®] (Novartis, Basel, Schweiz) – verblindet</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisiertes FEV₁ AUC_{0-12h} nach 3 und 12 Monaten (FEV₁ wurde 5, 15 und 30 Minuten und Stündlich zwischen einer und 12 Stunden gemessen) <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisiertes FVC AUC_{0-12h} nach 3 und 12 Monaten • FEV₁ vor der Behandlung (Talspiegel-FEV₁) nach 3 und 12 Monaten (FEV₁ wurde 5, 15 und 30 Minuten und stündlich zwischen einer und 12 Stunden gemessen) • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) • Täglicher Symptom-Gesamtscore (0 für keine Symptome bis 3 schwerwiegendste Symptome, wobei es 6 Fragen gab mit einem täglichen höchstmöglichen Gesamtscore von 18)

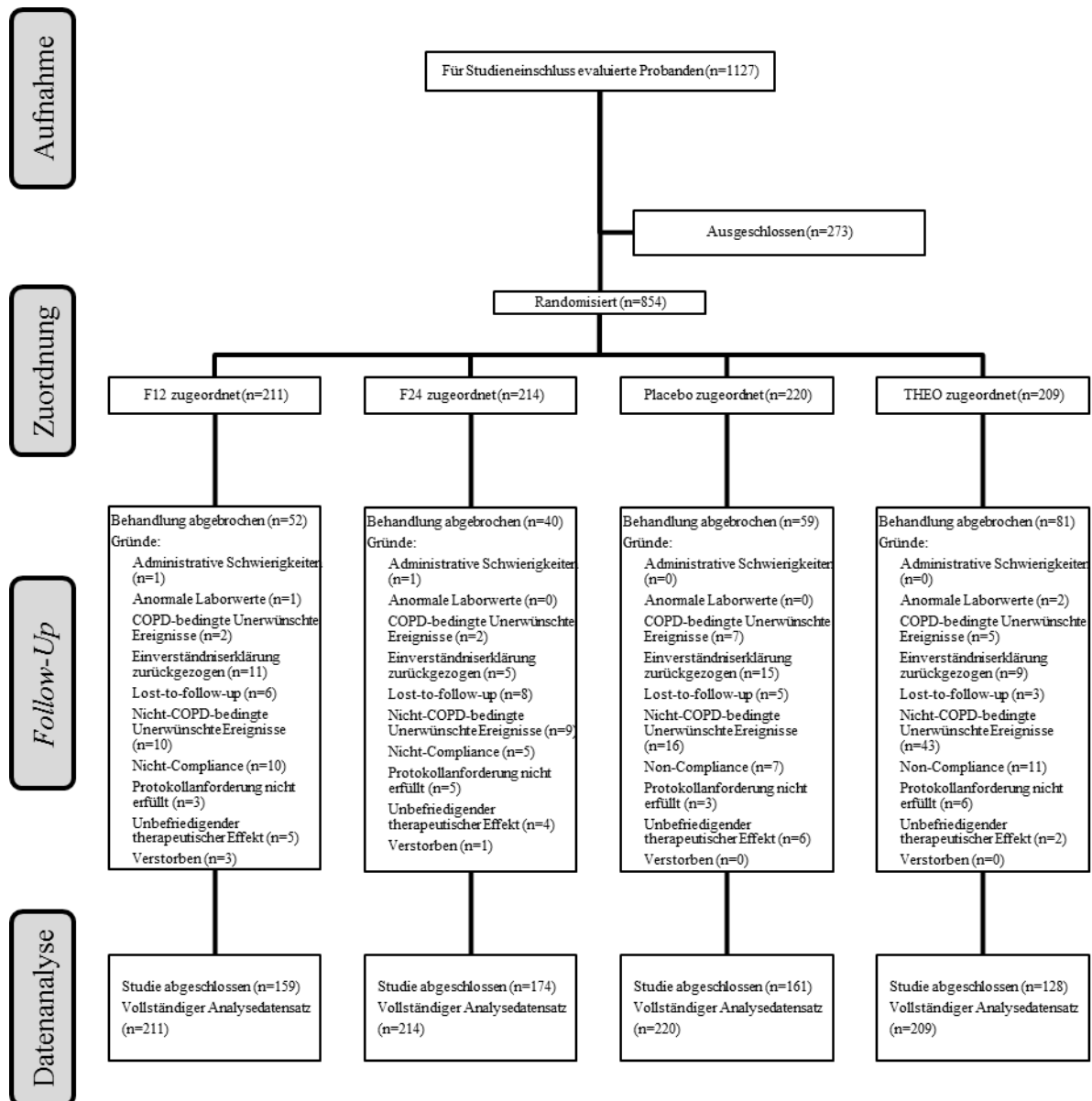
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rossi 2002
		<ul style="list-style-type: none"> • Täglicher Gebrauch von Notfallmedizin • COPD-Exazerbationsrate <ul style="list-style-type: none"> – Anzahl der Tage mit einer milden Exazerbation – Anzahl der Tage mit einer moderaten Exazerbation – Anzahl der Tage mit einer schwerwiegenden Exazerbation – Anzahl der COPD-bedingten Krankenhausaufnahmen • SGRQ-Gesamtscore
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 400 ml wurde eine Stichprobengröße von 206 pro Behandlungsgruppe berechnet, um einen Unterschied von 120 ml des Talspiegel- FEV ₁ zwischen den Behandlungsarmen mit einer Power von mindestens 90 % auf einem Signifikanzniveau von 5 % aufzuzeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe
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	Keine Angaben
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?	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rossi 2002
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) und b) verblindet im F12-, F24- und Placeboarm; der THEO-Behandlungsarm war aufgrund einer Dosistitration unverblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Der Foradil [®] Aerolizer [®] wurde für die Verabreichung von F12, F24 und Placebo verwendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ANCOVA Unabhängige Variablen: Land, Zentrum innerhalb des Landes, Geschlecht, Reversibilität, Raucherstatus zum Studieneintritt Kovariate: Baseline-FEV₁ Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ANCOVA Van-Elteren-Test Es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen durchgeführt, da nach einem hierarchischen Testverfahren vorgegangen wurde. Da ein großer Teil der sekundären Variablen explorativ analysiert wurde, wurde keine Adjustierung für Messwiederholungen durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	FEV ₁ AUC _{0-12h} wurde stratifiziert nach Reversibilität (Patienten mit nichtvorhandener bis schlechter Reversibilität und mit vorhandener Reversibilität) analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des	a) F12: 211 F24: 214 Placebo: 220 THEO: 209 b) keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rossi 2002
	primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) F12: 211 F24: 214 Placebo: 220 THEO: 209
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gruppe 1: F12 Behandlung abgebrochen (n=52) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Anormale Laborwerte (n=1) COPD-bedingte Unerwünschte Ereignisse (n=2) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=11) Lost-to-follow-up (n=6) Nicht-COPD-bedingte Unerwünschte Ereignisse (n=10) Nicht-Compliance (n=10) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=5) Verstorben (n=3)</p> <p>Gruppe 2: F24 Behandlung abgebrochen (n=40) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=1) Anormale Laborwerte (n=0) COPD-bedingte unerwünschte Ereignisse (n=2) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=5) Lost-to-follow-up (n=8) Nicht-COPD-bedingte unerwünschte Ereignisse (n=9) Nicht-Compliance (n=5) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=5) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=4) Verstorben (n=1)</p> <p>Gruppe 3: Placebo Behandlung abgebrochen (n=59) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=0) Anormale Laborwerte (n=0) COPD-bedingte Unerwünschte Ereignisse (n=7) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=15) Lost-to-follow-up (n=5) Nicht-COPD-bedingte Unerwünschte Ereignisse (n=16) Non-Compliance (n=7) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=3)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Rossi 2002
		Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=6) Verstorben (n=0) Gruppe 4: THEO Behandlung abgebrochen (n=81) Gründe: Administrative Schwierigkeiten (n=0) Anormale Laborwerte (n=2) COPD-bedingte Unerwünschte Ereignisse (n=5) Einverständniserklärung zurückgezogen (n=9) Lost-to-follow-up (n=3) Nicht-COPD-bedingte unerwünschte Ereignisse (n=43) Non-Compliance (n=11) Protokollanforderung nicht erfüllt (n=6) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=2) Verstorben (n=0)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Rossi 2002

Tabelle 4-284 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Vincken 2002

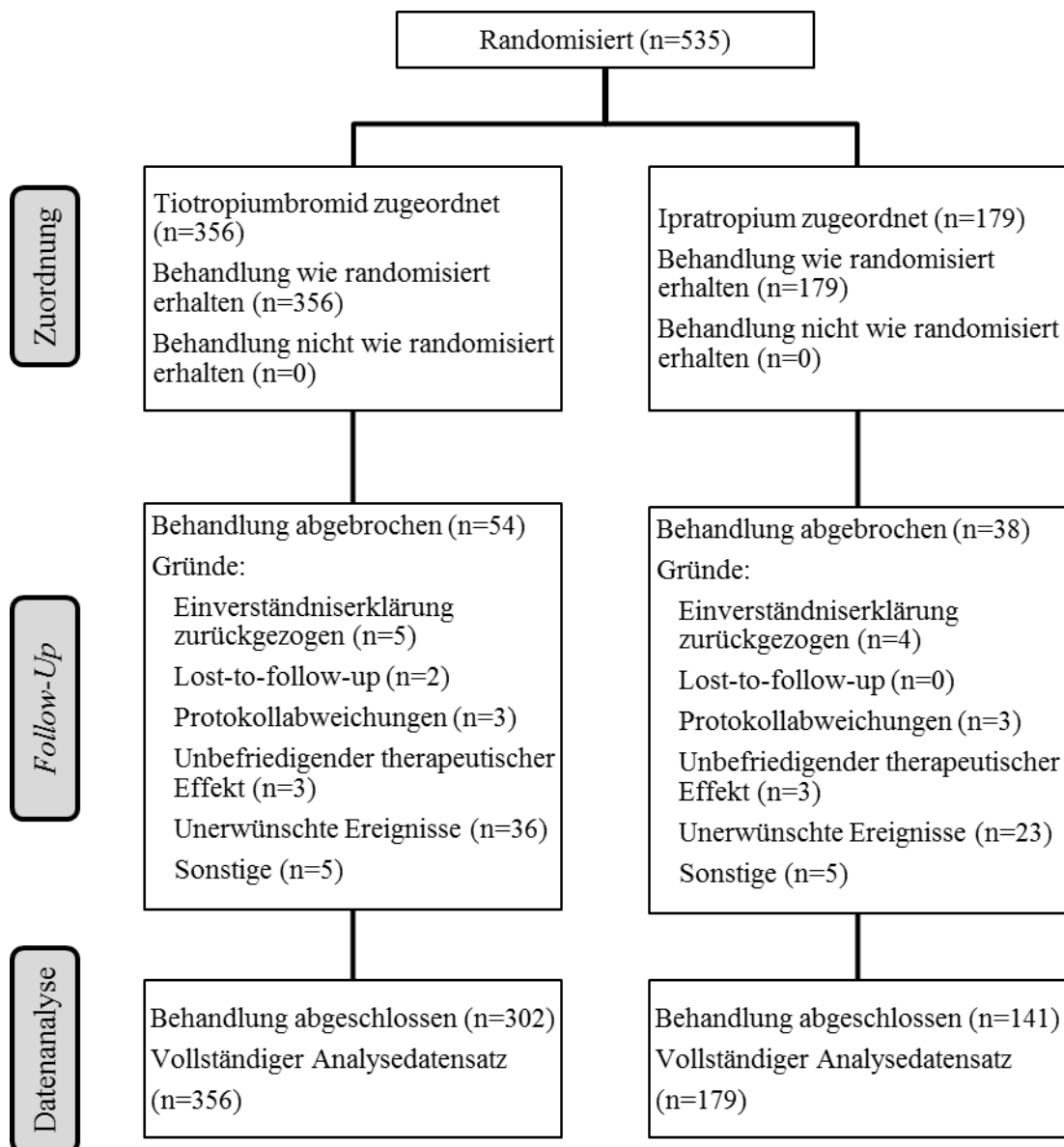
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vincken 2002
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von Tiotropiumbromid und Ipratropium bei Patienten mit COPD. Hypothese: Überlegenheit von Tiotropiumbromid gegenüber Ipratropium
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Doppel-Dummy-Studie im Parallelgruppendesign Randomisierungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch diagnostizierte COPD • Alter ≥ 40 Jahre • Raucher oder Ex-Raucher mit einer Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahre • $FEV_1 \leq 65$ % des Sollwertes sowie $FEV_1/FVC \leq 70$ % Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende oder frühere Asthma-Erkrankung, allergische Rhinitis oder Atopie • Erhöhte Eosinophilenzahl • Regelmäßige Sauerstofftherapie • Infektionen der oberen Atemwege
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 29 Zentren in den Niederlanden und Belgien Sponsor: Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Gruppe 1: Tiotropiumbromid 18 µg QD, Trockenpulverinhalator (HandiHaler [®] , Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland). Gruppe 2:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vincken 2002
	Administration etc.	Ipratropium 40 µg QD, MDI
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel-FEV₁ (Trough-FEV₁) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spitzenspiegel- FEV₁ • Spitzenspiegel- FVC • Peak-Flow (<i>peak expiratory flow</i>, PEF) • Baseline-Dyspnoe.Index (BDI) • SGRQ-Gesamtscore • TDI-Fokal-Score • Inzidenz von COPD-Exazerbationen (Anteil von Patienten, die mindestens eine COPD-Exazerbation oder Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation hatten) • Rate von COPD-Exazerbationen (Anzahl der COPD-Exazerbationen, der Tage mit COPD-Exazerbationen und der Tage mit Hospitalisierungen) • SF-36
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Standardabweichung von 0,215 l wurde eine Stichprobengröße von 60 Patienten pro Studienarm berechnet, um einen Unterschied von 0,13 l des primären aufzuzeigen. Um ausreichend Aussagekraft für die Sicherheitsendpunkte zu erzielen, war beabsichtigt, insgesamt 480 Patienten (240 pro Studie) einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vincken 2002
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Keine Angaben
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) und b) verblindet c) keine Angaben Keine weiteren Angaben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie wurden im Doppel-Dummy-Design durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA • Kovariaten: Behandlung, Studienzentrum Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA • Kovariaten: Behandlung, Studienzentrum • Logistische Regression: Anteil von Patienten, die mindestens eine COPD-Exazerbation oder Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation hatten (adjustiert für Ausmaß der Exposition) • Wilcoxon-Mann-Whitney-Test: Anzahl der COPD-Exazerbationen, der Tage mit COPD-Exazerbationen und der Tage mit Hospitalisierungen • Log-Rank-Test: Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation, Zeit bis zur ersten Hospitalisierung auf einer COPD-Exazerbation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Vincken 2002
	Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Tiotropiumbromid: 356 Ipratropium: 179 b) Tiotropiumbromid: 356 Ipratropium: 179 c) Tiotropiumbromid: 356 Ipratropium: 179
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1: Tiotropiumbromid Behandlung abgebrochen (n=54) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=5) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=36) Sonstige (n=5) Gruppe 2: Ipratropium Behandlung abgebrochen (n=38) Gründe: Einverständniserklärung zurückgezogen (n=4) Lost-to-follow-up (n=0) Protokollabweichungen (n=3) Unbefriedigender therapeutischer Effekt (n=3) Unerwünschte Ereignisse (n=23) Sonstige (n=5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: Vincken 2002

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Anhang 4-F1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-285 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DB2113360

Studie: **DB2113360**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD	DB2113360

Die Studie DB2113360 wurde sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet.

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie DB2113360 war eine randomisierte, doppel-blinde, double-dummy Phase III klinische Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie DB2113360 erfolgte die Zuteilung der Studienmedikation zentral durch GSK, mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DB2113360 wurde doppel-blind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt. Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:

- UMEC/VI 125/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - VI 25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - Tiotropiumbromid 18mcg QD (verabreicht mit einem HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit einem NDPI)
-

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DB2113360 wurde doppel-blind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt. Die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum erfolgte durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zur Wirksamkeit und der patientenrelevanten Lebensqualität erfolgte für die ITT Population. Diese war definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war. Insgesamt wurden in die vier Behandlungsarme 846 Patienten randomisiert, wovon 843 Patienten in der ITT Population berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 3 randomisierte Patienten nicht berücksichtigt, von diesen waren 2 Patienten irrtümlich randomisiert worden und ein Patient zog seine Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Studie vor Verabreichung der ersten Dosis Studienmedikation, zurück.

Weiterhin wurden alle 20, von Prüfarzt 040688 in die Studie DB2113360 randomisierten Patienten nicht in der ITT Population berücksichtigt, da für diesen Prüfarzt erhebliche GCP Verstöße vorlagen. Hieraus resultierten insgesamt 23 randomisierte, aber nicht in der ITT Population berücksichtigte Patienten. Die effektiv in der ITT Population berücksichtigten Patientenzahl betrug 823.

Für die Bewertung des Verzerrungspotentials für alle randomisierten Wirksamkeitsendpunkte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie DB2113360 wurden für die Bewertung der adäquaten Umsetzung des ITT Prinzips alle 846 initial randomisierten Patienten berücksichtigt. Für die grundsätzlich nicht berücksichtigten 23 Patienten (2,7%) wurde immer angenommen, dass diese Patienten Protokollverletzer oder Lost to follow up Patienten waren, für die keine Abschätzung ihres Einflusses auf die Ergebnisse möglich war. Durch diese Vorgehensweise ist ausgeschlossen, dass ein möglicherweise erhöhtes Verzerrungspotential, das sich aus größeren Unterschieden zwischen der Anzahl von randomisierten Patienten und der ITT Population ergeben könnte, in seiner Auswirkung für die Analyse der einzelnen Wirksamkeitsendpunkte unterschätzt wird.

Die Analyse von allen berücksichtigten Sicherheitsendpunkten erfolgte ebenfalls für die ITT Population entsprechend der zuvor genannten Definition und unter Berücksichtigung von 843 Patienten. In dieser Analyse wurden die 20 Patienten, die von Prüfarzt 040688 in die Studie randomisiert wurden, berücksichtigt, da alle Patienten in dieser Gruppe mindestens eine Dosis randomisierte Studienmedikation erhalten hatte. Der Studienreport enthält keine Angaben, dass die 843 in der Analyse berücksichtigten Patienten eine andere Medikation als die randomisiert zugeteilte Medikation erhalten haben könnten. Die Analyse erfolgte somit in Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Analyse der Sicherheitsendpunkte für die "as treated" Population, die gleichzeitig der ITT Population (inklusive der 20 Patienten von Prüfarzt 040688) entspricht. Es ist ausgeschlossen, dass aus dieser Vorgehensweise Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie DB2113360 war eine randomisierte, doppel-blinde, double dummy Phase III klinische Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet, die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt Mortalität bedarf in der Studie DB2113360 keiner Verblindung, weil eine Verblindung grundsätzlich keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat. Grundsätzlich waren jedoch die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Mortalität wurde in der Studie DB2113360 als Sicherheitsendpunkt berichtet. In der Analyse wurden 843 von 846 Patienten berücksichtigt. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes TDI in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 772 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI in der Studie DB2113360 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips möglicherweise nicht adäquat war.

Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 724 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Anzahl Patienten mit einer Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) in der Studie DB2113360 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips möglicherweise nicht adäquat war.

Endpunkt: Studientage ohne Notfallbehandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 732 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung in der Studie DB2113360 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: COPD Exazerbation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 823 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war < 5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Potential wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 815 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 819 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5 %. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: FEV₁ Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 815 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war < 5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Potential wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 743 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113360 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse berücksichtigte 843 von 846 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Tabelle 4-286 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DB2113374

Studie: **DB2113374**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 with GW573719 and with Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD	DB2113374

Die Studie DB2113374 wurde sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet.

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie DB2113374 war eine randomisierte, doppel-blinde, double dummy Phase III klinische Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie DB2113374 erfolgte die Zuteilung der Studienmedikation zentral durch GSK, mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DB2113374 wurde doppel-blind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt. Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:

- UMEC/VI 125/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - UMEC 125mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - Tiotropiumbromid 18mcg QD (verabreicht mit einem HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit einem NDPI)
-

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DB2113374 wurde doppel-blind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt. Die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum erfolgte durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zur Wirksamkeit und der patientenrelevanten Lebensqualität erfolgte für die ITT Population, die definiert war durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war. Insgesamt wurden in die vier Behandlungsarme 872 Patienten randomisiert wovon 869 Patienten in der ITT Population berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 3 randomisierte Patienten nicht in der ITT Population berücksichtigt, die alle irrtümlich in die Studie randomisiert worden waren und keine Studienmedikation erhalten hatten.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials und der adäquaten Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte für alle Endpunkte in der Studie DB2113374 unter Berücksichtigung der initial randomisierten 872 Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie DB2113374 war eine randomisierte, doppel-blinde, double dummy Phase III klinische Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfmärkte und Studienpersonal waren verblindet, die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro EndpunktEndpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt Mortalität bedarf in der Studie DB2113374 keiner Verblindung, weil eine Verblindung keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat. Grundsätzlich waren jedoch die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mortalität wurde in der Studie DB2113374 als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte für die ITT Population, berücksichtigt wurden 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes TDI in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 789 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes TDI in der Studie DB2113374 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) (gemessen als durchschnittliche Anzahl Inhalationen pro Tag) in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 715 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) (gemessen als durchschnittliche Anzahl Inhalationen pro Tag) in der Studie DB2113374 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: Studientage ohne Notfallbehandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 715 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten waren >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung in der Studie DB2113374 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: COPD Exazerbation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase III Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 857 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 864 von 872 randomisierte Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise auf ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: FEV₁ Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase III Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 858 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie DB2113360 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 778 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat bestimmt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie DB2113374 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase III Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113374 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 869 von 872 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Tabelle 4-287 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZEP117115

Studie: **ZEP117115**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report</u> : A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily with Tiotropium 18mcg over once daily over 24 weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	ZEP117115

Die Studie ZEP117115 wurde sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet.

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ZEP117115 war eine randomisierte, doppel-blinde, double dummy Phase III klinische Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie ZEP117115 erfolgte die Zuteilung der Studienmedikation zentral durch GSK, mittels RandAll Version 2.5 für die Generierung des Randomisierungs-Codes und einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZEP117115 wurde doppel-blind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt. Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:

- UMEC/VI 62,5/25mcg QD (verabreicht mit einem NDPI) + Placebo QD (verabreicht mit einem HandiHaler).
 - Tiotropiumbromid 18mcg QD (verabreicht mit einem HandiHaler) + Placebo QD (verabreicht mit einem NDPI).
-

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZEP117115 wurde doppel-blind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt. Die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum erfolgte durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war. Die Tiotropiumbromid-Kapseln trugen allerdings eine Markenbezeichnung, während die Placebokapseln zwar farblich genau angepasst waren, aber keine Markenbezeichnung trugen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse von allen berücksichtigten Endpunkten zur Wirksamkeit und der patientenrelevanten Lebensqualität erfolgte für die ITT Population, die definiert war durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß klinischem Studienreport wurde die Annahme getroffen, dass alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, sofern nicht das Gegenteil bekannt war. Insgesamt wurden in die beiden Behandlungsarme 905 Patienten randomisiert wovon 905 Patienten in der ITT Population berücksichtigt wurden.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials und der adäquaten Umsetzung des ITT Prinzips erfolgte für alle Endpunkte in der Studie ZEP117115 unter Berücksichtigung der initial randomisierten 905 Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ZEP117115 war eine randomisierte, doppel-blinde, double dummy Phase III klinische Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet, die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro EndpunktEndpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In der Studie ZEP117115 bedarf der Endpunkt Mortalität keiner Verblindung, weil eine Verblindung keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat. Grundsätzlich waren jedoch die Endpunkterheber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mortalität wurde in der Studie ZEP117115 als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte für die ITT Population, berücksichtigt wurden 905 von 905 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie DB2113374 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Bei der Analyse berücksichtigt wurden alle in die Studie randomisierten Patienten.

Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 816 von 905 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) in der Studie ZEP117115 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: Studientage ohne Notfallbehandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 826 von 905 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten waren >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studientage ohne Notfallbehandlung in der Studie ZEP117115 wird ein hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips nicht adäquat war.

Endpunkt: COPD Exazerbation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie DB2113360 war eine doppel-blinde, double-dummy klinische Studie, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation in der Studie DB2113360 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 823 von 846 randomisierten Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war < 5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes COPD Exazerbation ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT Potential wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 902 von 905 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des primären Endpunktes FEV₁ (Talspiegel) in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des sekundären Endpunktes Gewichteter mittlerer FEV₁ in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 901 von 905 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den sekundären Endpunkt Gewichteter mittlerer FEV₁ in der Studie ZEP117115 ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotential. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: FEV₁ Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase III Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 902 von 905 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes FEV₁ Responder in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von mehr als 95% von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 905 von 905 Patienten. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten waren <5 %. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie ZEP117115 wird ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt, Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, liegen nicht vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 905 von 905 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie DB2113374 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 905 von 905 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte für die ITT Population unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Gesamtzahl Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 905 von 905 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Phase III Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 905 von 905 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ZEP117115 war eine doppel-blinde, double dummy klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie ZEP117115 erfolgte für die ITT Population. Die Analyse berücksichtigte 905 von 905 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie ZEP117115 ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT für indirekte Vergleiche

Die Einschätzung von Verzerrungsaspekten für die Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115, die sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch für den indirekten Vergleich zu QVA verwendet wurden, ist in Anhang 4-F1 dargestellt.

Die Studie Donohue 2013 wurde sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet.

Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Donohue 2013

Studie: Donohue 2013 (DB2113373)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily Umeclidiniumbromid/Vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. Respir Med. 2013 Oct;107(10):1538-46.	A
Clinical Trials NCT01313650: ClinicalTrials.gov. A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (62.5/25mcg) and Components in COPD (DB2113373).	B

Die Studie Donohue 2013 (DB2113373) wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:

- UMEC/VI 62.5/25 mcg (delivering 55/22 mcg)
- UMEC 62.5 mcg (delivering 55 mcg)
- VI 25 mcg (delivering 22 mcg)
- Placebo.

Jede Studienmedikation wurde als einzelne Inhalation einmal täglich (morgens) mit einem Trockenpulverinhalator (DPI) verabreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) (gemessen als durchschnittliche Anzahl Inhalationen pro Tag) in der Studie DB2113373 erfolgte für die ITT Population. Die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war jedoch >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

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:

Für die Analyse des Endpunktes Anzahl Patienten mit einer Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) in der Studie DB2113373 wird ein möglicherweise hohes Verzerrungspotential angenommen, da die Umsetzung des ITT Prinzips möglicherweise nicht adäquat war.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN

Studie: Dahl 2013 ENLIGHTEN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VKT, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. Respiratory medicine 2013;107:1558-67.	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Artikel wird das Verhältnis der Gruppenzuteilung (2:1) angegeben und dass die Randomisierung nach Raucherstatus stratifiziert (Raucher/Exraucher) erfolgte. Keine weiteren Details angegeben.

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:

Im Artikel wird das Verhältnis der Gruppenzuteilung (2:1) angegeben und dass die Randomisierung nach Raucherstatus stratifiziert (Raucher/Exraucher) erfolgte. Keine weiteren Details angegeben.

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:

ENLIGHTEN war eine Doppelblindstudie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENLIGHTEN war eine Doppelblindstudie

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:

Im Hinblick auf die Ausgangsmerkmale der Studienarme bestand eine Unausgewogenheit, da in der QVA149-Gruppe mehr Patienten eine schwere COPD hatten (31,1 %) als in der Placebo-Gruppe (18,6 %). Zudem war der Anteil der Patienten, die bei Studienbeginn inhalative Kortikosteroide verwendeten, in der QVA149-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (45,8 % bzw. 38,9 %) und die Patienten hatten häufiger einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall und Diabetes mellitus in der Anamnese. Die COPD-bedingte Begleitmedikation wurde fortgeführt (als erlaubte COPD-Hintergrundtherapie) oder nach Studienbeginn neu eingeleitet; dies betraf 60,4 % der Patienten im QVA149-Arm und 51,3 % der Patienten im Placebo-Arm.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ist keine Verzerrung aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung der Studie anzunehmen, jedoch könnte die Unausgewogenheit der aufgenommenen Population die Ergebnisse der Studie beeinflussen haben.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

ENLIGHTEN ist eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt schieden 14,2 % und 21,2 % der Patienten aus dem QVA149- bzw. Placebo-Arm aus. 0,9 % und 4,4 % der Patienten schieden wegen einer Protokollverletzung aus dem QVA149- bzw. Placebo-Arm aus und bei 0,9 % bzw. 2,7 % war keine Nachbeobachtung möglich. Die meisten Patienten schieden aus, weil sie ihre Einwilligung zurückzogen oder unerwünschte Ereignisse auftraten. Jedoch hatten diese Studienabbrecher wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Spirometrieergebnisse, da diese für das Gesamtkollektiv analysiert wurden, das aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, analysiert entsprechend der zugewiesenen Behandlungsgruppe.

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:

Die Unausgewogenheit der Ausgangsmerkmale in den Studienarmen könnte die Ergebnisse für den FEV1 (Talspiegel) in dieser Studie beeinflusst haben.

In der QVA149-Gruppe hatten mehr Patienten eine schwere COPD (31,1 %) als in der Placebo-Gruppe (18,6 %). Zudem war der Anteil der Patienten, die bei Studienbeginn inhalative Kortikosteroide verwendeten, in der QVA149-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (45,8 % bzw. 38,9 %).

Der FEV1 (Talspiegel) vor der nächsten Dosis war in der QVA149-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (1,43 bzw. 1,49 l). Zudem hatten die Patienten häufiger einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall und Diabetes mellitus in der Anamnese. Die COPD-bedingte Begleitmedikation wurde fortgeführt (als erlaubte COPD-Hintergrundtherapie) oder nach Studienbeginn neu eingeleitet; dies betraf 60,4 % der Patienten im QVA149-Arm und 51,3 % der Patienten im Placebo-Arm.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Unausgewogenheit zwischen den Gruppen bezüglich der Patientencharakteristika bei Studienbeginn könnte die Ergebnisse der spirometrischen Untersuchungen beeinflusst haben.

Die Studie Bateman 2013 SHINE wurde sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet.

Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2013 SHINE

Studie: Bateman 2013 SHINE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1484-94.	A
Clinical Trials NCT01202188: A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily (q.d.) QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE)	B

Die Studie Bateman 2013 SHINE wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung der Endpunkte Talspiegel-FEV₁ und FEV₁ AUC_{0-12h} als Surrogatendpunkte für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score, Rate von COPD Exazerbationen und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 Gruppenzuteilung für die Behandlungsarme 1-3 (QVA149, Indacaterol und Glycopyrronium) und 5 (Placebo) erfolgte verdeckt.
Patienten, die Behandlungsarm 4 zugeteilt wurden (open-label Tiotropium), erhielten keine Medikamentennummer, da ihre Versorgung lokal erfolgte.

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 Medikamentenverabreichung in den Behandlungsarmen 1-3 (QVA149, Indacaterol und Glycopyrronium) und 5 (Placebo) erfolgte verblindet über Inhalation mit dem Breezhaler®.
Die Medikamentenverabreichung in Behandlungsarm 4 (Tiotropium) erfolgte nicht verblindet (*open-label*) mit dem HandiHaler.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Medikamentenverabreichung in den Behandlungsarmen 1-3 (QVA149, Indacaterol und Glycopyrronium) und 5 (Placebo) erfolgte verblindet über Inhalation mit dem Breezhaler®.
Die Medikamentenverabreichung in Behandlungsarm 4 (Tiotropium) erfolgte nicht-verblindet (*open-label*) mit dem HandiHaler.
Darüber hinaus erhielten die Prüfarzte keine Kenntnis der Randomisierung.

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:

Die Medikamentenverabreichung in den Behandlungsarmen 1-3 (QVA149, Indacaterol und Glycopyrronium) und 5 (Placebo) erfolgte verblindet über Inhalation mit dem Breezhaler®. Die Medikamentenverabreichung in Behandlungsarm 4 (Tiotropium) erfolgte nicht-verblindet (*open-label*) mit dem HandiHaler.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Medikamentenverabreichung in den Behandlungsarmen 1-3 (QVA149, Indacaterol und Glycopyrronium) und 5 (Placebo) erfolgte verblindet über Inhalation mit dem Breezhaler®. Die Medikamentenverabreichung in Behandlungsarm 4 (Tiotropium) erfolgte nicht verblindet (*open-label*) mit dem HandiHaler.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des für die Fragestellung relevanten Zielkriteriums erfolgte durch verblindete Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben, und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Die Studie Wedzicha 2013 SPARK wurde sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet.

Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wedzicha 2013 SPARK

Studie: Wedzicha 2013 SPARK

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with Glycopyrroniumbromid and Tiotropiumbromid (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):199-209.	A
Clinical Trials NCT01120691 Effect of QVA149 Versus NVA237 and Tiotropiumbromid on Chronic Destructive Pulmonary Disorder (COPD) Exacerbations (SPARK)	B

Die Studie Wedzicha 2013 SPARK wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es wurden keine detaillierten Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, die Behandlung mit Tiotropiumbromid erfolgte jedoch open-label.

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:

QVA149 und Glycopyrroniumbromid wurden verblindet verabreicht. Die Tiotropiumbromid-Behandlung erfolgte open-label.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

QVA149 und Glycopyrroniumbromid wurden verblindet verabreicht. Die Tiotropiumbromid-Behandlung erfolgte open-label.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse der Subgruppenanalysen und bestimmter Endpunkte wurden nicht berichtet.

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:

Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben (QVA149 und Glycopyrroniumbromid). Die Behandlung mit Tiotropiumbromid erfolgte open-label. Zudem wurden Ergebnisse der Subgruppenanalysen und bestimmter Endpunkte nicht berichtet.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Tiotropiumbromid-Behandlung erfolgte open-label.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Der Endpunkt wurde jedoch nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben. Der Vergleich von QVA149 und Glycopyrroniumbromid erfolgte verblindet, die Tiotropiumbromid-Behandlung erfolgte jedoch open-label und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Tiotropiumbromid-Behandlung erfolgte open-label.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Der Endpunkt wurde jedoch nicht für alle Behandlungsarme verblindet erhoben. Der Vergleich von QVA149 und Glycopyrroniumbromid erfolgte verblindet, die Tiotropiumbromid-Behandlung erfolgte jedoch open-label und das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als hoch eingestuft.

Anhang 4-F3: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-F4: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – weiteren Untersuchungen

Die Einschätzung von Verzerrungsaspekten für die Studien Donohue 2013 (DB2113373), Bateman 2013 SHINE und Wedzicha 2013 SPARK, die sowohl für den indirekten Vergleich zu QVA als auch für die FEV₁ Validierung verwendet wurden, ist in Anhang 4-F2 dargestellt.

Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Celli 2014

Studie: Celli 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trials NCT01313637: A 24-week Evaluation of GSK573719/Vilanterol (125/25mcg) and Components in COPD (DB2113361)	A
GlaxoSmithKline. A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 2013	B

Die Studie Celli 2014 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht beschrieben.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Abrahams 2013

Studie: Abrahams 2013**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Abrahams R, Moroni-Zentgraf P, Ramsdell J, Schmidt H, Joseph E, Karpel J. Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA2180 compared with tiotropium in patients with COPD. Respir Med. 2013 Jun;107(6):854-62.	A
Clinical Trials NCT00528996: An Efficacy and Safety Study to Compare Three Doses of BEA 2180 BR to Tiotropium and Placebo in the Respimat Inhaler.	B

Die Studie Abrahams 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, TDI-Fokal-Score und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es wurden keine detaillierten Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Decramer 2013 INVIGORATE

Studie: Decramer 2013 INVIGORATE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, Cameron R, Shoaib M7, Lawrence D, Young D, McBryan D. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013 Sep;1(7):524-33.	A
Clinical Trials NCT00845728: Exacerbation Study (INVIGORATE)	B

Die Studie Decramer 2013 INVIGORATE wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren durch ein Doppel-dummy-Verfahren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Personen, die an der Auswertung beteiligt waren, wurden verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Verzerrungen durch primäre Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Verzerrungen durch primäre Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Personen, die an der Auswertung beteiligt waren, wurden verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primären Analysen basieren auf dem Per-Protokoll-Datensatz.

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:

Verzerrungen durch Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Person, die an der Auswertung beteiligt waren, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen für den sekundären Hauptendpunkt basieren auf dem Per-Protokoll-Datensatz.

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:

Verzerrungen durch Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Person, die an der Auswertung beteiligt waren, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen für den sekundären Hauptendpunkt basieren auf dem Per-Protokoll-Datensatz.

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:

Verzerrungen durch Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Person, die an der Auswertung beteiligt waren, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl analysierter Patienten weicht stark von der ITT-Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkte wurden in den Ergebnissen dargestellt, jedoch in den Methoden nicht definiert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Verzerrungen durch die Darstellung des Endpunktes in den Ergebnissen, ohne vorherige Erwähnung in den Methoden können Verzerrungen hervorrufen. Verzerrungen durch Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden sowohl Patienten als auch Prüfarzte und Person, die an der Auswertung beteiligt waren, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl analysierter Patienten weicht stark von der ITT-Population ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkte wurden in den Ergebnissen dargestellt, jedoch in den Methoden nicht definiert.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Verzerrungen durch die Darstellung des Endpunktes in den Ergebnissen, ohne vorherige Erwähnung in den Methoden können Verzerrungen hervorrufen. Verzerrungen durch Analysen, die nicht auf dem ITT-Prinzip basieren, sind möglich.

Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dransfield 2013 (Study 1)

Studie: Dransfield 2013 (Study 1)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Sanford L, Lettis S, Crim C, Calverley PM. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. <i>Lancet Respir Med.</i> 2013 May;1(3):210-23.	A
Clinical Trials NCT01009463: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Dransfield 2013 (Study 1) wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel- FEV_1 als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

Tabelle 4-296 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dransfield 2013 (Study 2)

Studie: Dransfield 2013 (Study 2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Sanford L, Lettis S, Crim C, Calverley PM. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):210-23.	A
Clinical Trials NCT01017952: A Study to Evaluate Annual Rate of Exacerbations and Safety of 3 Dosage Strengths of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Dransfield 2013 (Study 2) wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel- FEV_1 als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

Tabelle 4-297 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D'Urzo 2013

Studie: D'Urzo 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. COPD. 2013 Aug;10(4):500-10.	A
Clinical Trials NCT00970268: Long-term Extension Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Aclidinium Bromide in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (LAS-MD-36)	B
Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD. 2012 Apr;9(2):90-101.	C

Die Studie D'Urzo 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht beschrieben.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die in die Analysen eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die in die Analysen eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangene Studienpopulation unterscheidet sich zu mehr als 5% von der ITT-Population.

Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Gelb 2013

Studie: Gelb 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C; LAS-MD-35 study investigators. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. <i>Respir Med.</i> 2013 Dec;107(12):1957-65. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.001. Epub 2013 Jul 31. PubMed PMID: 23916502	A

Die Studie Gelb 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht beschrieben.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-299 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kerwin 2013

Studie: Kerwin 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, Crim C. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. <i>Respir Med.</i> 2013 Apr;107(4):560-9.	A
Clinical Trials NCT01053988 A 6-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Kerwin 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht alle Endpunkte wurden in den Ergebnissen berichtet.

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:

Die Studie ist randomisiert und verblindet durchgeführt worden. Nicht alle Endpunkte wurden in den Ergebnissen berichtet, jedoch haben die fehlenden Angaben wahrscheinlich keinen signifikanten Effekt auf die generelle Schlussfolgerung der Studie. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet.

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:

Das ITT-Prinzip wurde möglicherweise nicht adäquat umgesetzt, da der Endpunkt nur als Sicherheitsendpunkt berichtet wurde.

Tabelle 4-300 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Martinez 2013

Studie: Martinez 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, Crim C, Calverley PM. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. <i>Respir Med.</i> 2013 Apr;107(4):550-9.	A
Clinical Trials NCT01054885: Efficacy and Safety Study of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Martinez 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel- FEV_1 als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-301 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Doherty 2012

Studie: Doherty 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S, Staudinger H. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:57-71.	A
Clinical Trials NCT00383721 Effects of Mometasone Furoate/Formoterol Combination Versus Formoterol and Mometasone Furoate Alone in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Study P04230AM4)	B

Die Studie Doherty 2012 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung der Endpunkte Talspiegel- FEV_1 und FEV_1 AUC_{0-12h} als Surrogatendpunkte für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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:

Es wurden keine Angaben über die Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht alle Endpunkte, die in den Methoden beschrieben wurden, wurden auch in den Ergebnissen dargestellt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Nicht alle Endpunkte wurden in den Ergebnissen erwähnt. Die fehlenden Angaben haben jedoch keinen Effekt auf die generelle Schlussfolgerung der Studie, und daher gibt es nur ein niedriges Verzerrungspotenzial.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-302 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2012

Studie: Hanania 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to Tiotropiumbromid in moderate to severe COPD. Respir Med. 2012 Jan;106(1):91-101.	A
Clinical Trials NCT00784550: A 24-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ADVAIR DISKUS 250/50mcg Plus SPIRIVA HANDIHALER Versus SPIRIVA HANDIHALER Plus Placebo DISKUS in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). SPIRIVA and HANDIHALER Are Trade Marks of Boehringer Ingelheim (ADC111114)	B

Die Studie Hanania 2012 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. **für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.

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:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird klar beschrieben, dass dieser Endpunkt während der doppelblind-Phase gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird klar beschrieben, dass dieser Endpunkt während der doppelblind-Phase gemessen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-303 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jones 2012 ATTAIN

Studie: Jones 2012 ATTAIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. (2012): Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology;	A
Clinical Trials NCT01001494: Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide at Two Dose Levels Versus Placebo Administered in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	B

Die Studie Jones 2012 ATTAIN wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, Rate von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Aclidiniumbromid und Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Aclidiniumbromid und Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfer wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Aclidiniumbromid und Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfer wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Aclidiniumbromid und Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüffärzte wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Aclidiniumbromid und Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-304 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kerwin 2012 GLOW 2

Studie: Kerwin 2012 GLOW 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and Tiotropiumbromid in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J. 2012 Nov;40(5):1106-14. doi: 10.1183/09031936.00040712. Epub 2012 Jul 26. PubMed PMID: 23060624; PubMed Central PMCID: PMC3485572.	A
Clinical Trial NCT00929110: 1-year Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Glycopyrronium Bromide (NVA237) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (GLOW2)	B

Die Studie Kerwin 2012 GLOW 2 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen, und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 Gruppenzuteilung für die Behandlungsarme NVA237 und Placebo erfolgte verdeckt. Patienten, die dem Behandlungsarm Tiotropiumbromid zugeteilt wurden erhielten ihre Behandlung unverblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung für die Behandlungsarme NVA237 und Placebo erfolgte verdeckt. Patienten, die dem Behandlungsarm Tiotropiumbromid zugeteilt wurden erhielten ihre Behandlung unverblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid hat jedoch keinen Effekt auf die generelle Schlussfolgerung der Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid kann zwar Ergebnisse der Vergleiche mit dem Tiotropiumbromid-Arm verzerren, jedoch gibt es keinen Effekt auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen NVA237 und Placebo.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit von NVA237 gegenüber Placebo zu beweisen, wobei Tiotropiumbromid als Referenztherapie benutzt wurde. Eine Verblindung des NVA237- sowie des Placebo-Behandlungsarms wurde demnach durchgeführt. Da Tiotropiumbromid nur als Referenztherapie verwendet wurde ist die Verblindung dieses Behandlungsarmes wenig relevant.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid kann zwar Ergebnisse der Vergleiche mit dem Tiotropiumbromid-Arm verzerren, jedoch gibt es keinen Effekt auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen NVA237 und Placebo.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit von NVA237 gegenüber Placebo zu beweisen, wobei Tiotropiumbromid als Referenztherapie benutzt wurde. Eine Verblindung des NVA237- sowie des Placebo-Behandlungsarms wurde demnach durchgeführt. Da Tiotropiumbromid nur als Referenztherapie verwendet wurde ist die Verblindung dieses Behandlungsarmes wenig relevant.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid kann zwar Ergebnisse der Vergleiche mit dem Tiotropiumbromid-Arm verzerren, jedoch gibt es keinen Effekt auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen NVA237 und Placebo.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit von NVA237 gegenüber Placebo zu beweisen, wobei Tiotropiumbromid als Referenztherapie benutzt wurde. Eine Verblindung des NVA237- sowie des Placebo-Behandlungsarms wurde demnach durchgeführt. Da Tiotropiumbromid nur als Referenztherapie verwendet wurde ist die Verblindung dieses Behandlungsarmes wenig relevant.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid kann zwar Ergebnisse der Vergleiche mit dem Tiotropiumbromid-Arm verzerren, jedoch gibt es keinen Effekt auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen NVA237 und Placebo.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit von NVA237 gegenüber Placebo zu beweisen, wobei Tiotropiumbromid als Referenztherapie benutzt wurde. Eine Verblindung des NVA237- sowie des Placebo-Behandlungsarms wurde demnach durchgeführt. Da Tiotropiumbromid nur als Referenztherapie verwendet wurde ist die Verblindung dieses Behandlungsarmes wenig relevant.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Die Open-Label-Behandlung mit Tiotropiumbromid kann zwar Ergebnisse der Vergleiche mit dem Tiotropiumbromid-Arm verzerren, jedoch gibt es keinen Effekt auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen NVA237 und Placebo.

Tabelle 4-305 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sharafkhaneh 2012

Studie: Sharafkhaneh 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. <i>Respir Med.</i> 2012 Feb;106(2):257-68.	A
Clinical Trials NCT00419744: A Comparison of SYMBICORT® pMDI With Formoterol Turbuhaler® in Subjects with COPD	B

Die Studie Sharafkhaneh 2012 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, Rate von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

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

Computergenerierter Verteilungsplan. Zuteilung der Behandlungsgruppennummer per interaktivem Sprachdialogsystem

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die analysierten Patientenzahlen liegen mit n=375/366/357 jeweils 7,2/10,1/11,4% unter den in die Analyse der primären Endpunkte eingegangenen Patientenzahlen (n=404/403/403). Dieser Lost-to-Follow-up wird nicht begründet, liegt aber mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Natur von Erhebungen zur Lebensqualität.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde (höchstwahrscheinlich) adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-306 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tashkin 2012

Studie: Tashkin 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Tashkin DP, Doherty DE, Kerwin E, Matiz-Bueno CE, Knorr B, Shekar T, Banerjee S, Staudinger H. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of mometasone furoate and formoterol fumarate in subjects with moderate to very severe COPD: results from a 52-week Phase III trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:43-55.	A
Clinical Trials NCT00383435: Effects of Mometasone Furoate/Formoterol Combination Versus Formoterol and Mometasone Furoate Alone in COPD (Study P04229AM4)	B

Die Studie Tashkin 2012 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes FEV_1 AUC_{0-12h} als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wird als randomisiert beschrieben und es gibt Angaben zum Prozess der Randomisierung.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diversen Endpunkten wurden keine kompletten statistischen Analysen gemacht. Signifikante Ergebnisse scheinen bevorzugt berichtet worden zu sein.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei diversen Endpunkten wurden keine kompletten statistischen Analysen gemacht. Signifikante Ergebnisse scheinen bevorzugt berichtet worden zu sein.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar in der Studie angegeben, dass eine Doppelverblindung stattfand.

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:

Es wurden nur statistische Vergleiche von MF/F(200µg) und MF/F(400µg) gegenüber MF (400µg) dargestellt, nicht aber gegenüber F(10µg) und/oder Placebo. Auch gab es keinen statistischen Vergleich von M(400µg) und Placebo.

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:

Es wurden nur statistische Vergleiche von MF/F(200µg) und MF/F(400µg) gegenüber MF (400µg) dargestellt, nicht aber gegenüber F(10µg) und/oder Placebo. Auch gab es keine statistischen Vergleiche von M(400µg) und Placebo.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar in der Studie angegeben, dass eine Doppelverblindung stattfand.

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:

Es wurden nur statistische Vergleiche von MF/F(400µg), MF(400µg) und F(10µg) gegenüber MF Placebo dargestellt. Statistische Vergleiche anderer Gruppenkombinationen fehlten.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Abbildung und in-Text-Daten im wissenschaftlichen Artikel stimmen nicht überein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur statistische Vergleiche von MF/F(400µg), MF(400µg) und F(10µg) gegenüber MF und Placebo dargestellt. Weitere statistische Vergleiche fehlten. Auch stimmten die Abbildung und In-Text-Daten im wissenschaftlichen Artikel nicht überein.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar in der Studie angegeben, dass eine Doppelverblindung stattgefunden hat.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-307 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vogelmeier 2012 ILLUMINATE

Studie: Vogelmeier 2012 ILLUMINATE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. (2012) : Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study	A
Clinical Trials NCT01315249: QVA149 Versus Fluticasone/Salmeterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ILLUMINATE)	B

Die Studie Vogelmeier 2012 ILLUMINATE wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (QVC149 und SFC) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und andere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (QVC149 und SFC) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja 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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüferärzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (QVC149 und SFC) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüferärzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (QVC149 und SFC) 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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-308 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2011

Studie: Chapman 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. Chest. 2011 Jul;140(1):68-75.	A
Clinical Trials NCT00677807: Safety, Tolerability and Efficacy of Indacaterol in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Chapman 2011 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

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

Laut Studienpublikation wurde die Ausgangsstudie randomisiert. Es erfolgte keine Randomisierung für die hier dargestellte Anschlussstudie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ausgangsstudie Donohue 2010 INHANCE wird als randomisiert beschrieben. Es erfolgte keine erneute Randomisierung für die Patientenpopulation der Anschlussstudie, die die Grundlage der Analyse bildet.

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 Gruppenzuteilung erfolgte in der Ausgangsstudie für Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo verdeckt. Die verdeckte Gruppenzuteilung wurde für die Anschlussstudie beibehalten.

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:

Alle Interventionen einschließlich Placebo erfolgten über eine verblindete Einzeldosis-Pulverinhalation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Interventionen einschließlich Placebo erfolgten über eine verblindete Einzeldosispulverinhalation.

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:

Die Ergebnisse werden für die Studienpopulation der Anschlussstudie dargestellt, für die keine erneute Randomisierung erfolgte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung erfolgte verblindet und die Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Da keine erneute Randomisierung erfolgte, ergibt sich in der Summe ein hohes Verzerrungspotential.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in allen Behandlungsgruppen verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert nicht auf der randomisierten ITT-Population der Ausgangsstudie, sondern auf ihren therapietreuen, überlebenden Patienten, die zu einer Teilnahme an der Anschlussstudie bereit waren. Für die Anschlussstudie erfolgte keine erneute Randomisierung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Da die Analyse nicht auf der ITT-Population der Ausgangsstudie basiert, sondern auf der nichtrandomisierten Population der Anschlussstudie, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in allen Behandlungsgruppen verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert nicht auf der randomisierten ITT-Population der Ausgangsstudie, sondern auf ihren therapietreuen, überlebenden Patienten, die zu einer Teilnahme an der Anschlussstudie bereit waren. Für die Anschlussstudie erfolgte keine erneute Randomisierung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Da die Analyse nicht auf der ITT-Population der Ausgangsstudie basiert, sondern auf der nichtrandomisierten Population der Anschlussstudie, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in allen Behandlungsgruppen verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert nicht auf der randomisierten ITT-Population der Ausgangsstudie, sondern auf ihren therapietreuen, überlebenden Patienten, die zu einer Teilnahme an der Anschlussstudie bereit waren. Für die Anschlussstudie erfolgte keine erneute Randomisierung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Da die Analyse nicht auf der ITT-Population der Ausgangsstudie basiert, sondern auf der nichtrandomisierten Population der Anschlussstudie, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential.

Tabelle 4-309 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D'Urzo 2011 GLOW 1

Studie: D'Urzo 2011 GLOW 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. <i>Respir Res.</i> 2011 Dec 7;12:156.	A
Clinical Trials NCT01005901: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of NVA237 Versus Placebo (GLOW 1)	B

Die Studie D'Urzo 2011 GLOW 1 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 Patienten wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde bei den meistens Endpunkten nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde bei den meistens Endpunkten nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

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:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Fallzahlenangaben für diesen Endpunkt berichtet.

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:

Es wurden keine Fallzahlenangaben für diesen Endpunkt berichtet, so dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann. Da das ITT-Prinzip nicht adäquat für andere Endpunkte umgesetzt wurde, ist die Wahrscheinlichkeit, dass das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt adäquat umgesetzt wurde, gering.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Fallzahlenangaben für diesen Endpunkt berichtet.

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:

Es wurden keine Fallzahlenangaben für diesen Endpunkt berichtet, so dass eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann. Da das ITT-Prinzip nicht adäquat für andere Endpunkte umgesetzt wurde, ist die Wahrscheinlichkeit, dass das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt adäquat umgesetzt wurde, gering.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Tabelle 4-310 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD I

Studie: Jones 2011 ACCLAIM/COPD I**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, Donohue JF, Bateman ED, Gross NJ, Lamarca R, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2011 Apr 26;12:55.	A
Clinical Trials NCT00363896 A Trial Assessing LAS34273 in Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD I wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen, TDI-Fokal-Score und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderate und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD II

Studie: Jones 2011 ACCLAIM/COPD II**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, Donohue JF, Bateman ED, Gross NJ, Lamarca R, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respir Res.</i> 2011 Apr 26;12:55.	A
Clinical Trials NTC00358436 Efficacy and Safety of LAS 34273 in Patients With Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Jones 2011 ACCLAIM/COPD II wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen, TDI-Fokal-Score und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, liegen vor. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: -FEV₁ (Talspiegel)****Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**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:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2010a (NCT00168831)

Studie: Bateman 2010a (NCT00168831)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trials NCT00168831: Tiotropiumbromid / Respimat One-Year Study	A
Bateman E, Singh D, Smith D, Disse B, Towse L, Massey D, Blatchford J, Pavia D, Hodder R. Efficacy and safety of Tiotropiumbromid Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Aug 9;5:197-208.	B

Die Studie Bateman 2010a wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Für die vorliegende Studie gehen ausschließlich gepoolte Ergebnisse (zusammen mit der Studie NCT00168844) in die Endpunktvalidierung ein (wie beschrieben von Bateman 2010a). Das Verzerrungspotential wird lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wird als randomisiert beschrieben.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es wurden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und andere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen einiger Endpunkte wurden nur gepoolt dargestellt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.
Stichprobengrößen, die in die Analyse einiger Endpunkte eingegangen sind, wurden nicht berichtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht dargestellt. Analysen einiger Endpunkte wurden nur gepoolt dargestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%. Stichprobengrößen, die in die Analyse einiger Endpunkte eingegangen sind, wurden nicht berichtet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüffärzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

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:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

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:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2010a (NCT00168844)

Studie: Bateman 2010a (NCT00168844)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trials NCT00168844: Tiotropiumbromid / Respimat One-Year Study	A
Bateman E, Singh D, Smith D, Disse B, Towse L, Massey D, Blatchford J, Pavia D, Hodder R. Efficacy and safety of Tiotropiumbromid Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Aug 9;5:197-208.	B

Die Studie Bateman 2010a wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung der Endpunkt Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkte für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Für die vorliegende Studie gehen ausschließlich gepoolte Ergebnisse (zusammen mit der Studie NCT00168831) in die Endpunktvalidierung ein (wie beschrieben von Bateman 2010a). Das Verzerrungspotential wird lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wird als randomisiert beschrieben.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es wurden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und andere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen einiger Endpunkte wurden nur gepoolt dargestellt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%. Stichprobengrößen, die in die Analyse einiger Endpunkte eingegangen sind, wurden nicht berichtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurden nicht dargestellt. Analysen einiger Endpunkte wurden nur gepoolt dargestellt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%. Stichprobengrößen, die in die Analyse einiger Endpunkte eingegangen sind, wurden nicht berichtet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

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:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

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:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben. Im Placebo-Arm unterscheidet sich die Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten um mehr als 5%.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Tiotropiumbromid 10 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen dieses Endpunkts wurden nur gepoolt dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht beurteilt werden, da Analysen dieses Endpunkts nur gepoolt dargestellt wurden.

Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bateman 2010b

Studie: Bateman 2010b

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, et al. (2010): A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. <i>Respiratory Medicine</i> ; 104(10):1460-72.	A
Clinical Trials NCT00387088: Tiotropium / Respimat One Year Study in COPD	B

Die Studie Bateman 2010b wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkte Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, sowie Inzidenz von COPD Exazerbationen und der Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wird als randomisiert beschrieben.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte und andere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja 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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl der Patienten, die in die Bewertung des FEV₁ eingeschlossen wurden, entsprach nicht der Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden. Die Anzahl der Patienten, die bei der Analyse des primären Endpunkts nicht berücksichtigt wurde, lag bei etwas über 5%.

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:

Die Anzahl der Patienten, die bei der Analyse des primären Endpunkts nicht berücksichtigt wurde, lag bei etwas über 5%. Dies führt dazu, dass das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüferärzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) 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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) 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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament (Tiotropiumbromid 5 mcg, Placebo) verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl der Patienten, die in die Bewertung des SGRQ-Gesamtscores eingeschlossen wurden, entsprach nicht der Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden. Die Anzahl der Patienten, die bei der Analyse nicht berücksichtigt wurde lag bei etwas über 5%.

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:

Die Anzahl der Patienten, die bei der Analyse des Endpunkts nicht berücksichtigt wurde, lag bei etwas über 5%. Dies führt dazu, dass das Verzerrungspotential der Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch eingestuft wird.

Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calverley 2010

Studie: Calverley 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, Varoli G, Papi A, Brusasco V. Beclomethason/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. <i>Respir Med.</i> 2010 Dec;104(12):1858-68.	A
Clinical Trials NCT00476099 Efficacy and Safety Study of Beclometasone/Formoterol Single Inhaler in Patients With COPD	B

Die Studie Calverley 2010 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

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:

Aus den Angaben der Studie geht klar hervor, dass es eine randomisierte Zuteilung gab.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten erhielten keine Kenntnis der zugeteilten Behandlung. Die Behandlung erfolgte mit Medikamenten-Dummies.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen erhielten keine Kenntnis der zugeteilten Behandlung. Die Behandlung erfolgte mit Medikamenten-Dummies.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

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:

 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-316 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dahl 2010 INVOLVE

Studie: Dahl 2010 INVOLVE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax. 2010 Jun;65(6):473-9.	A
Clinical Trials NCT00393458 Efficacy, Safety, and Tolerability of Once Daily Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using Formoterol Twice Daily as Active Control	B

Die Studie Dahl 2010 INVOLVE wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score, Rate von COPD Exazerbationen und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

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:

Aus den Angaben der Studie geht klar hervor, dass es eine randomisierte Zuteilung gab.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten erhielten keine Kenntnis der zugeteilten Behandlung. Die Behandlung erfolgte mit Medikamenten-Dummies.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen erhielten keine Kenntnis der zugeteilten Behandlung. Die Behandlung erfolgte mit Medikamenten-Dummies.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterhebung erfolgte doppelblind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-317 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Donohue 2010 INHANCE

Studie: Donohue 2010 INHANCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. (2010): Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine; 182(2):155-62.	A
Clinical Trial NCT00463567: 26 Week Efficacy, Safety and Tolerability Study of Indacaterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B

Die Studie Donohue 2010 INHANCE wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte TDI-Fokal-Score, Rate von COPD Exazerbationen und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als randomisiert beschrieben.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung für Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verdeckt. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verblindet. Der Tiotropiumbromid-Arm wurde jedoch nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verblindet. Der Tiotropiumbromid-Arm wurde jedoch nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht angewendet. Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verblindet. Der Tiotropiumbromid-Arm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde nicht angewendet. Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verblindet. Der Tiotropiumbromid-Arm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die ITT-Population und die Analysepopulation unterscheiden sich zu mehr als 5%. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verblindet. Der Tiotropiumbromid-Arm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation dieses Endpunktes wurde nicht angegeben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar, da die Analysepopulation dieses Endpunktes nicht angegeben wurde. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von Indacaterol 150 mcg, 300 mcg und Placebo erfolgte verblindet. Der Tiotropiumbromid-Arm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation dieses Endpunktes wurde nicht angegeben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar, da die Analysepopulation dieses Endpunktes nicht angegeben wurde. Die Behandlung mit Tiotropiumbromid war open-label.

Tabelle 4-318 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2010

Studie: Hanania 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Hanania NA, Donohue JF, Nelson H, Sciarappa K, Goodwin E, Baumgartner RA, Hanrahan JP. The safety and efficacy of arformoterol and formoterol in COPD. COPD. 2010 Feb;7(1):17-31.	A
Clinical Trials NCT00383435 Safety and Efficacy of Arformoterol Tartrate Inhalation Solution in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	B

Die Studie Hanania 2010 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine genaueren Angaben in den Studiendokumenten.

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:

Es gab keine genaueren Angaben in den Studiendokumenten.

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:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde berichtet, dass es nur eine einheitliche Verbesserung (für den Endpunkt: Veränderung der Inspiratorischen Kapazität (IC) im Vergleich zur Baseline in Woche 0, 3, 13 und 26 (vor bzw. 2 Stunden nach Verabreichung der Dosis) in der ARF 25µg Gruppe gab. Es werden jedoch keine Analysen für diese Aussage dargestellt. Zudem wurde kein statistischer Test durchgeführt, der eine positive Veränderung dieses Endpunkts gegenüber der Baseline bestätigt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig (bis auf IC) berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-319 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Anzueto 2009

Studie: Anzueto 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, Knobil K, O'Dell D, Kalberg C, Crater G. Effect of Fluticasonpropionat/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes.	A
Clinical Trials NCT00115492: Advair® DISKUS® Versus Serevent® DISKUS® For Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	B
Study report SCO100250: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 52-Week Study to Compare the Effect of Fluticasonpropionat/Salmeterol DISKUS 250/50mcg BID with Salmeterol DISKUS 50mcg on the Annual Rate of Moderate/Severe Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	C

Die Studie Anzueto 2009 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, Rate von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ist als randomisiert beschrieben.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen.

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 Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen.

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 erfolgte doppelblind.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren endpunktspezifischen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte doppelblind.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-320 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rennard 2009

Studie: Rennard 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Rennard SI, Tashkin DP, McElhatten J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one Hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. <i>Drugs</i> . 2009; 69(5):549-565.	A
Clinical Trials NCT00206167: A Comparison of Symbicort® pMDI 2 x 160/4.5 µg Bid and 2 x 80/4.5 µg Bid With Formoterol Turbuhaler® 2 x 4.5 µg Bid and Placebo in Patients With COPD	B

Die Studie Rennard 2009 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung der Endpunkte Talspiegel- FEV_1 und $FEV_1 AUC_{0-12h}$ als Surrogatendpunkte für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

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:

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

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:

Keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

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 doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

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:

Die Anwendung des ITT-Prinzips kann bei einigen Endpunkten entweder nicht beurteilt werden, da keine Stichprobengrößen angegeben sind oder das ITT-Prinzip wurde nicht angewendet, da der Unterschied in der Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten größer als 5% war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Anwendung des ITT-Prinzips kann bei einigen Endpunkten entweder nicht beurteilt werden, da keine Stichprobengrößen angegeben sind oder das ITT-Prinzip wurde nicht angewendet, da der Unterschied in der Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten größer als 5% war.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe der Stichprobengröße

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:

Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar, da keine Angabe der Stichprobengröße gemacht wurde.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe der Stichprobengröße

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:

Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar, da keine Angabe der Stichprobengröße gemacht wurde.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe der Stichprobengröße

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:

Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar, da keine Angabe der Stichprobengröße gemacht wurde.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Unterschied in der Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten ist größer als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist nicht gegeben, da der Unterschied in der Stichprobengröße zwischen randomisierten und analysierten Patienten größer als 5% ist.

Tabelle 4-321 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Donohue 2008

Studie: Donohue 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Donohue JF, Hanania NA, Sciarappa KA, Goodwin E, Grogan DR, Baumgartner RA, Hanrahan JP. Arformoterol and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a one year evaluation of safety and tolerance. Ther Adv Respir Dis. 2008 Apr;2(2):37-48.	A

Die Studie Donohue 2008 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht beschrieben.

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 open-label durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde open-label durchgeführt.

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:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Zudem wurde die Studie nicht verblindet durchgeführt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel-)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde open-label durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung

Die Zahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist, unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Zahl randomisierter Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Zudem wurde die Studie nicht verblindet durchgeführt und das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde open-label durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Zudem wurde die Studie nicht verblindet durchgeführt.

Tabelle 4-322 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferguson 2008

Studie: Ferguson 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. Respir Med. 2008 Aug;102(8):1099-108.	A
GSK Studienbericht SCO40043: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 52-Week Study to Compare the Effect of Fluticasone Propionate/Salmeterol DISKUS® 250/50mcg BID with Salmeterol DISKUS® 50mcg BID on the Annual Rate of Moderate/Severe Exacerbations in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	B
Clinical Trials NCT00144911: Advair® DISKUS® (Fluticasone Propionate/Salmeterol) Versus Serevent® DISKUS® (Salmeterol) For The Treatment Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations	C

Die Studie Ferguson 2008 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV1 als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, sowie Rate von COPD Exazerbationen und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wird nicht beschrieben.

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 wird als doppelblind beschrieben. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgt in beiden Behandlungsarmen mit dem DISKUS-Inhalator.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgt in beiden Behandlungsarmen mit dem DISKUS-Inhalator.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als doppelblind beschrieben.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-323 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tashkin 2008

Studie: Tashkin 2008**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M. Efficacy and safety of Budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. <i>Drugs</i> . 2008;68(14):1975-2000.	A
Clinical Trials NCT00206154: A Comparison of Symbicort® pMDI 2 x 160/4.5 µg Bid and Symbicort® pMDI 2 x 80/4.5 µg Bid With Formoterol Turbuhaler®, Budesonide pMDI, the Combination of Formoterol Turbuhaler® and Budesonid pMDI, and Placebo in COPD Patients	B
Study Report SFCA3007 (2004): A 6-Month Double-blind, Double-dummy, Randomized, Parallel group, Multicenter Efficacy & Safety Study of SYNBI-CORT® pMDI 2 x 160/4.5 µg & 80/4.5 µg bid Compared to Formoterol TBH, Budesonide pMDI (& the combination) & placebo in COPD Patients (SHINE)	C

Die Studie Tashkin 2008 wird im Rahmen der Nutzenbewertung, ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Stichprobengrößen der einzelnen Analysen wurden nicht angegeben, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Stichprobengrößen der einzelnen Analysen wurden nicht angegeben, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Stichprobengrößen der Analyse wurde nicht angegeben, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da die Stichprobengröße der Analyse nicht angegeben wurde.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Stichprobengrößen der Analyse wurde nicht angegeben, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da die Stichprobengröße der Analyse nicht angegeben wurde.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Stichprobengrößen der Analyse wurde nicht angegeben, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da die Stichprobengröße der Analyse nicht angegeben wurde.

Tabelle 4-324 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tashkin 2008 UPLIFT

Studie: Tashkin 2008 UPLIFT**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Celli BR, Decramer M, Lystig T, Kesten S, Tashkin DP. Longitudinal inspiratory capacity changes in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respir Res.</i> 2012 Aug 6;13:66.	A
Clinical Trials NCT00144339. Evaluation of the Long- Term Effects of Spiriva on Lung Function in COPD Patients	B
Tashkin DP, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Decramer M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. <i>Eur Respir J.</i> 2010 Feb;35(2):287-94.	C
Morice AH, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin D, Decramer M. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). <i>Respir Med.</i> 2010 Nov;104(11):1659-67.	D
Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, Decramer M; Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. <i>Eur Respir J.</i> 2010 Jul;36(1):65-73.	E
Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2012;7:653-61.	F
Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Premature discontinuation during the UPLIFT study. <i>Respir Med.</i> 2011 Oct;105(10):1523-30.	G
Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 \geq 60% participating in the UPLIFT® trial. <i>COPD.</i> 2012 Jun;9(3):289-96.	H
Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2009 Oct 3;374(9696):1171-8.	I
Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M.	J

Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. Respir Med. 2010 Oct;104(10):1495-504.	
Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1543-54.	K
Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2009 Oct 3;374(9696):1171-8.	L

Die Studie Tashkin 2008 UPLIFT wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle prä-spezifizierten Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Der Endpunkt inspiratorische Kapazität wurde *post hoc* analysiert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Alle prä-spezifizierten Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Das ITT-Prinzip wurde angesichts einer vierjährigen Studienlaufzeit adäquat umgesetzt und es sind keine Verzerrungen zugunsten des aktiven Wirkstoffs zu erwarten. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Das ITT-Prinzip wurde angesichts einer vierjährigen Laufzeit der Studie adäquat umgesetzt und es sind keine Verzerrungen zugunsten des aktiven Wirkstoffs zu erwarten. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-325 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tonnel 2008 TIPHON

Studie: Tonnel 2008 TIPHON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Tonnel A-B, Perez T, Grosbois J-M, Verkindre C, Bravo M-L, Brun M. Effect of Tiotropiumbromid on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. International journal of copd. 2008;3(2): 301-10.	A
Clinical Trials NCT00274053:Effects of a 9-months Treatment of SPIRIVA on Health Related Quality of Life in Patients With COPD	B

Die Studie Tonnel 2008 TIPHON wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen und SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie erfolgte randomisiert.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person wurde im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der vollständige Analysedatensatz umfasst nur 92,9% (Tiotropiumbromid) und 85,1% (Placebo) der randomisierten Population. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Patienten der randomisierten Population und der Analysepopulation zu mehr als 5%.

Tabelle 4-326 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Aaron 2007

Studie: Aaron 2007**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, Hernandez P, Rivington R, Road J, Hoffstein V, Hodder R, Marciniuk D, McCormack D, Fox G, Cox G, Prins HB, Ford G, Bleskie D, Doucette S, Mayers I, Chapman K, Zamel N, FitzGerald M; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropiumbromid in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Apr 17;146(8):545-55.	A
International Standard Randomised Controlled Trial Number Register ISRCTN29870041 Optimal therapy of chronic obstructive pulmonary disease to prevent exacerbations and improve quality of life	B

Die Studie Aaron 2007 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Inzidenz von COPD Exazerbationen, Rate von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte sowie weitere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja 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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament 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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Tabelle 4-327 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chan 2007 SAFE

Studie: Chan 2007 SAFE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Chan CK, Maltais F, Sigouin C, Haddon JM, Ford GT, Group SS (2007): A randomized controlled trial to assess the efficacy of Tiotropiumbromid in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Respiratory Journal; 14(8):465-72.	A
Study Report 205.259: Spiriva® Assessment of FEV ₁ (SAFE). The effect of inhaled Tiotropiumbromid bromide (18 µg once daily) on the change in FEV ₁ during long-term treatment in patients with COPD. A one-year parallel group, double-blind, randomised, placebo-controlled study	B
Clinical Trials NCT00277264: Spririva® Assessment of FEV ₁ (SAFE)	C

Die Studie Chan 2007 SAFE wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

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:

Es wurde angegeben, dass die Studienmedikationen (Tiotropiumbromid und Placebo) mittels Randomisierung zugewiesen wurden.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen und wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-328 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Stockley 2006

Studie: Stockley 2006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Stockley RA, Chopra N, Rice L (2006): Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 months study. Thorax; 61:122-128	A
Study Report SMS40026: A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Effect of 12 Months Treatment With Salmeterol (50mcg bd), Delivered via the DISKUS® Inhaler, on the Incidence of Moderate and Severe Exacerbations in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) When Added to Their Usual Treatment Regimen	B

Die Studie Stockley 2006 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel- FEV_1 als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-329 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SCO100470

Studie: SCO100470

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Study Register SCO100470: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, 24-week study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250mcg, with salmeterol 50mcg both delivered twice daily via the DISKUS/ACCUHALER inhaler on lung function and dyspnoea in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A
EU Clinical Trials Register 2004-000007-18 (2004): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, 24 Week Study to Compare the Effect of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (SERETIDE) 50/250mcg with Salmeterol 50mcg Both Delivered Twice Daily via the DISKUS/ACCUHALER Inhaler on Lung Function and Dyspnoea in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). GlaxoSmithKline	B

Die Studie SCO100470 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SLMF 4010

Studie: SLMF 4010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Study Register SLMF 4010 (2005): Multicentre, randomised, parallel group, placebo-controlled, double-blind, study, stratified on tobacco status at enrollment, evaluating during 6 months the efficacy of salmeterol powder for inhalation, 50 µg two times per day for the reduction of thoracic distension in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). GlaxoSmithKline	A

Die Studie SLMF 4010 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt SGRQ-Gesamtscore berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in Studienregistereinträgen fehlen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wouters 2005 COSMIC

Studie: Wouters 2005 COSMIC**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, Hop WCJ, Prins J, Kuipers AF, Postma HR, Hensing CAJ, Creutzberg EC (2005): Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax; 60(6):480-7	A

Die Studie Wouters 2005 COSMIC wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten letztendlich in die Analyse eingegangen sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene dadurch relevant verzerrt werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten letztendlich in die Analyse eingegangen sind.

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:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene dadurch relevant verzerrt werden.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten letztendlich in die Analyse eingegangen sind.

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:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene dadurch relevant verzerrt werden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten letztendlich in die Analyse eingegangen sind.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene dadurch relevant verzerrt werden.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten letztendlich in die Analyse eingegangen sind.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene dadurch relevant verzerrt werden.

Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Brusasco 2003

Studie: Brusasco 2003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S (2003): Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD.[Erratum appears in Thorax. 2005 Feb;60(2):105]. Thorax; 58(5):399-404.	A

Die Studie Brusasco 2003 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studienmedikation (Tiotropiumbromid 18 mcg, Salmeterol 50 mcg und Placebo) wurde mittels Randomisierung zugewiesen.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden zwei 6-monatige Studien kombiniert (gepoolte Analyse).

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Es wurde a priori im Prüfprotokoll festgelegt, dass die Daten beider Studien für die Auswertung kombiniert werden. Zudem waren beide Studien identisch in der Art und Weise ihrer Ausführung (Durchführung zum gleichen Zeitpunkt). Somit besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass eine Heterogenität zwischen den Studien besteht. Demnach wird das Verzerrungspotential auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich im Plazebo-Arm zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten.

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:

Das ITT-Prinzip wurde nicht befolgt. Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich im Placebo-Arm zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe der Patientenzahl, die hinsichtlich des SGRQ analysiert wurden.

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:

Aufgrund der Unklarheit bezüglich der Umsetzung des ITT-Prinzips kann nicht ausgeschlossen werden, dass Verzerrungspotential besteht.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-333 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Calverley 2003 TRISTAN

Studie: Calverley 2003 TRISTAN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C; TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2003 Feb 8;361(9356):449-56.	A
Studienbericht GSK SFCB3024: multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of the salmeterol/FP combination product at a strength of 50/500mcg bd with salmeterol 50mcg bd alone and FP 500mcg bd alone, delivered via the DISKUS™/ACCUHALER™, in the treatment of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 12 months	B

Die Studie Calverley 2003 TRISTAN wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ n als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-gesamtscore, Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelblind erfolgt. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgt in allen Behandlungsarmen mit identischen Inhalatoren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelblind erfolgt. Die Verabreichung der Studienmedikamente erfolgt in allen Behandlungsarmen mit identischen Inhalatoren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelblind erfolgt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelblind erfolgt.**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 hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelblind erfolgt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelblind erfolgt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-334 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dal Negro 2003

Studie: Dal Negro 2003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
68. Dal-Negro RW, Pomari C, Tognella S, Micheletto C. Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2003;16: 241-6.	A

Die Studie Dal Negro 2003 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel- FEV_1 als Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde klar angegeben, dass es sich hierbei um eine doppelblinde Studie handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-335 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2003

Studie: Hanania 2003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Hanania NA, Darken P, Horstmann D, Reisner C, Lee B, Davis S, Shah T (2003): The Efficacy and Safety of Fluticasone Propionate (250 µg)/Salmeterol (50 µg) Combined in the Diskus Inhaler for the Treatment of COPD; CHEST; 124:834-843	A
Study Report SFCA3007 (2004): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the DISKUS Formulations of Salmeterol (SAL) 50mcg BID and Fluticasone Propionate (FP) 250mcg BID Individually and in Combination as Salmeterol 50mcg/Fluticasone Propionate 250mcg BID (SFC 50/250) Compared to Placebo in COPD Subjects	B

Die Studie Hanania 2003 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte TDI-Fokal-Score und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte sowie weitere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-336 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Casaburi 2002

Studie: Casaburi 2002**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled Tiotropiumbromid in chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal. 2002;19: 217-24.	A
Witek TJ Jr, Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. J Clin Epidemiol. 2003 Mar;56(3):248-55.	B
Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with Tiotropiumbromid in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. Chest. 2003 May;123(5):1441-9.	C
Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving Tiotropiumbromid. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18(2):75-81. Epub 2004 Dec 20.	D
Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Menjoge SS, Kesten S. Tiotropiumbromid in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. Respir Med. 2006 Sep;100(9):1495-503. Epub 2006 May 15.	E
Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:245-51. Epub 2009 Jul 20	F

Die Studie Casaburi 2002 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score, sowie Inzidenz von COPD Exazerbationen und Rate von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde als randomisiert beschrieben.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich hierbei um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips kann aufgrund fehlender Angaben der in die Analysen eingegangenen Stichprobengröße entweder nicht beurteilt werden oder die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips kann aufgrund fehlender Angaben der in die Analysen eingegangenen Stichprobengröße entweder nicht beurteilt werden oder die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

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:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Eine hohe Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl analysierter Patienten. Eine hohe Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Eine hohe Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Eine hohe Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

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:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Eine hohe Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Analyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Patienten in die Analyse eingegangen sind. Demnach bleibt die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Eine hohe Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-337 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2002

Studie: Chapman 2002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurschou P, Goldstein RS, Kuipers AF (2002): The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J; 9(3):178-85	A
Study Report SLGF53 (2005): A Multi-Centre, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy of SEREVENT 50 µg BID Versus Placebo BID all Administered via the Multi Dose Powder Inhaler (DISKUS/ACCUHALER®) in Terms of Symptoms in the Treatment of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	B

Die Studie Chapman 2002 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunkts Talspiegel- FEV_1 als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: -FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen konnten.

Tabelle 4-338 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Donohue 2002

Studie: Donohue 2002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. Respir Med. 2003 Sep;97(9):1014-20.	A
Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with Tiotropiumbromid or salmeterol. Chest. 2002 Jul;122(1):47-55.	B

Die Studie Donohue 2002 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung der Endpunkte Talspiegel- FEV_1 und FEV_1 AUC_{0-12h} als Surrogatendpunkte für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore, TDI-Fokal-Score und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht beschrieben.

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 doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

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:

Die Analysepopulation wurde nicht definiert. Die für die Analysen verwendete Patientenzahl unterscheidet sich zwischen den einzelnen Endpunkten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation wurde nicht definiert. Die für die Analysen verwendete Patientenzahl unterscheidet sich zwischen den einzelnen Endpunkten. Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienebene relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)-****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl der in die Analyse des Endpunktes eingegangenen Patienten wurde nicht genannt.

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:

Es ist unklar, ob das ITT-Prinzip angewandt wurde und wie groß die Unterschied der Drop-Outs zwischen den Studienarmen ist.

Endpunkt: Gewichteter mittlerer FEV₁**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten im Placebo-Arm unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten im Placebo-Arm unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl randomisierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl der Patienten, die in die Analyse dieses Endpunktes eingegangen ist.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl der in die Analyse des Endpunktes eingegangenen Patienten wurde nicht genannt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar, ob das ITT-Prinzip angewandt wurde und wie groß die Unterschied der Drop-Outs zwischen den Studienarmen ist.

Tabelle 4-339 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mahler 2002

Studie: Mahler 2002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Mahler DA, Wire P, Horstmann D, Chang C, Yates J, Fisher T, Shah T (2002): Effectiveness of Fluticasone Propionate and Salmeterol Combination Delivered via the Diskus Device in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med;166(8):1084-91	A
Study Report SFCA3006 (2004): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the DISKUS Formulations of Salmeterol (SAL) 50mcg BID and Fluticasone Propionate (FP) 500mcg BID Individually and in Combination as Salmeterol 50mcg/Fluticasone Propionate 500mcg BID (SFC 50/500) Compared to Placebo in COPD Subjects. GlaxoSmithKline	B

Die Studie Mahler 2002 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte TDI-Fokal-Score und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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:

In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben bezüglich der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 Patienten waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte sowie weitere an der Studie beteiligten Personen waren im Hinblick auf das zugewiesene Medikament verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. In den vorhandenen Studienunterlagen werden keine Angaben zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht, jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften fehlen. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (moderat und schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-340 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossi 2002

Studie: Rossi 2002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, Della Cioppa G; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest. 2002 Apr;121(4):1058-69.	A

Die Studie Rossi 2002 wird im Rahmen der Nutzenbewertung, ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte SGRQ-Gesamtscore und Inzidenz von COPD Exazerbationen berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht.

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:

Es werden keine Angaben zur Erzeugung der Gruppenzuteilung gemacht.

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 Verabreichung von F12, F24 und Placebo erfolgte verblindet. Der THEO-Behandlungsarm wurde jedoch nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von F12, F24 und Placebo erfolgte verblindet. Der THEO-Behandlungsarm wurde jedoch nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Abgesehen von der Analyse des SGRQ-Gesamtscores gibt es keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Abgesehen von der Analyse des SGRQ-Gesamtscores gibt es keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von F12, F24 und Placebo erfolgte verblindet. Der THEO-Behandlungsarm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von F12, F24 und Placebo erfolgte verblindet. Der THEO-Behandlungsarm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Informationen darüber, wie viele der randomisierten Personen letztendlich in die Wirksamkeitsanalyse eingegangen sind, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht beurteilt werden kann.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verabreichung von F12, F24 und Placebo erfolgte verblindet. Der THEO-Behandlungsarm wurde jedoch nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Anzahl analysierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl randomisierter Patienten.

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:

Die Anzahl analysierter Patienten unterscheidet sich zu mehr als 5% von der Anzahl randomisierter Patienten.

Tabelle 4-341 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vincken 2002

Studie: Vincken 2002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ; Dutch/Belgian Tiotropiumbromid Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with Tiotropiumbromid. Eur Respir J. 2002 Feb;19(2):209-16.	A

Die Studie Vincken 2002 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Validierung des Endpunktes Talspiegel-FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Rate von COPD Exazerbationen, Inzidenz von COPD Exazerbationen, SGRQ-Gesamtscore und TDI-Fokal-Score berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die genannten Endpunkte bestimmt.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

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 Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht beschrieben.

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 doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

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:

Die Studie wurde als randomisiert und verblindet angegeben. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurden nicht beschrieben. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass diese Angaben in wissenschaftlichen Artikeln fehlen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: FEV₁ (Talspiegel)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Inzidenz von COPD Exazerbationen pro Jahr (schwer)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Rate von COPD Exazerbationen pro Jahr (alle Schweregrade)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: SGRQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: TDI**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind mit double-dummy Studienmedikation durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
