

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 38

**Fixe Kombinationen aus  
Kortikosteroiden und lang  
wirksamen Beta-2-Rezeptor-  
agonisten zur inhalativen  
Anwendung bei Patienten mit  
Asthma bronchiale –  
Ergänzungsauftrag**

**Abschlussbericht**

Auftrag A07-01  
Version 1.0  
Stand: 05.09.2008

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag zu Projekt A05-13 (zum selben Thema) aufgrund von Neuzulassungen von Kombinationspräparaten sowie Zulassungserweiterungen bekannter Kombinationen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

06.03.2007

**Interne Auftragsnummer:**

A07-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt

- Dr. hum. biol. Cathleen Muche-Borowski MPH  
Dr. med. Dagmar Lühmann  
Dipl.-Psych. Susanne Schramm  
Prof. Dr. med. Torsten Schäfer  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Sozialmedizin

Externes Review des Vorberichts

- Prof. Dr. med. Dieter Köhler  
Abteilung für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin  
Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft
- Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Richter  
Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group  
Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Asthma bronchiale, lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, Glukokortikosteroide, Kombinationspräparate, Fixkombinationen, systematische Übersicht

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag. Abschlussbericht A07-01 . Köln: IQWiG; 2008.

## Kurzfassung

## Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 06.03.2007 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der ergänzenden Bewertung der fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten beauftragt. Diese Beauftragung war eine Ergänzung zu Auftrag A05-13 und bezog sich auf die während der Bearbeitung von A05-13 erfolgte Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung.

## Fragestellung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie den oben skizzierten Neuzulassungen bzw. Zulassungserweiterungen für fixe Kombinationspräparate aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten für die Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland. Ziele der vorliegenden Untersuchung waren daher:

### *Fixkombination aus Beclometason und Formoterol*

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol mit der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol mit anderen zugelassenen fixen Kombinationspräparaten aus ICS und LABA

### *Bud/Form SMART*

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der freien Kombination beider Substanzen
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der fixen inhalativen Kombination anderer zugelassener Kombinationspräparate aus ICS und LABA (die relevanten Vergleichsinterventionen werden in Abschnitt 3.2 beschrieben)

Darüber hinaus fand im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Aktualisierung der Bewertung der fixen Kombination aus *Fluticason und Salmeterol* sowie der fixen

Kombination aus *Budesonid und Formoterol* (Anwendung außerhalb des SMART-Schemas) statt.

## Methoden

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt (unbegrenzter Recherchezeitraum, letzte Recherche jeweils November 2007). Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Weiterhin wurden bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate Informationen zu veröffentlichten und unveröffentlichten Studien angefragt. Schließlich wurde im Juni/Juli 2008 im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer Vorversion des Berichts (Vorbericht) nach weiteren themenrelevanten Studien gefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die die inhalative fixe Kombination von Budesonid und Formoterol (Bud/Form bzw. Bud/Fom SMART), von Fluticason und Salmeterol (Flu/Salm) und von Beclometason und Formoterol (BDP/Form) mit den freien Kombinationen der jeweiligen Einzelsubstanzen bei Patienten mit Asthma bronchiale verglichen (Mindeststudiendauer 12 Wochen). Ebenfalls eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die die beiden Fixkombinationen im direkten Vergleich untersuchten.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Wenn möglich und sinnvoll wurden Meta-Analysen durchgeführt. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben.

## Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 16 Studien für die Bewertung der Fixkombinationen aus ICS und LABA (davon 2 mit Kindern). Fünf Studien verglichen die fixen und freien Kombinationen von Budesonid und Formoterol (1 mit Kindern), 4 die von Fluticason und Salmeterol (1 mit Kindern). Relevante Studien zum Vergleich von Beclometason und Formoterol in der fixen und freien Kombination wurden nicht identifiziert. Der direkte Vergleich der Fixkombinationen wurde in 7 Studien vorgenommen. Von den eingeschlossenen Studien wiesen 9 keine Mängel, 2 leichte Mängel und 5 grobe Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

In allen Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von ICS und LABA wurden die Wirkstoffe über identische Inhalationssysteme verabreicht (Turbohaler<sup>®</sup> für Budesonid und Formoterol, Diskus<sup>®</sup> für Fluticason und Salmeterol). Studien, in denen verschiedene

Inhalationssysteme in den Vergleichsgruppen eingesetzt wurden, wurden nicht identifiziert. In den Studien zum Vergleich der Fixkombinationen untereinander wurde Budesonid/Formoterol im Turbohaler® und Fluticason/Salmeterol mit 2 Ausnahmen im Diskus® gegeben. In den Ausnahmefällen wurde Fluticason/Salmeterol im Dosieraerosol verabreicht. BDP/Formoterol wurde im Dosieraerosol eingesetzt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden.

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Exazerbationen	Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivität	Therapiezufriedenheit
<b>Bud/Form versus Bud+Form</b>						
Jenkins 2006	•	•		•		
Pohunek 2006	•			•	•	
Zetterström 2001	•	•		•		
Rosenhall 2002	(•) <sup>a</sup>	•		•	•	
Rosenhall 2003a+b <sup>b</sup>	(•) <sup>a</sup>	•	•	•	•	
<b>Bud/Form SMART versus Bud+Form mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
keine Studien						
<b>Flu/Salm versus Flu+Salm</b>						
Aubier 1999	•		•	•	•	•
Bateman 1998	•			•		
Chapman 1999	•			•		
van den Berg 2000	•			•		
<b>BDP/Form versus BDP+Form</b>						
keine Studien						
<b>Bud/Form versus Flu/Salm</b>						
Aalbers 2004	•	•		•		
SAM40040 2004/Dahl 2006	•	•	•	•		
SAM40048 2003	•			•		
Kuna 2007	•	•	•	•	•	
<b>Bud/Form SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
Vogelmeier 2005	(•) <sup>a</sup>	•	•	•	•	(•) <sup>c</sup>
<b>Bud/Form SMART versus BDP/Form mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
keine Studie						
<b>BDP/Form versus Bud/Form</b>						
Papi 2007a	•	•		•		
<b>BDP/Form versus Flu/Salm</b>						
Papi 2007b	•	•		•		
a: keine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik, sondern Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bzw. des ACQ (Asthma Control Questionnaires); diese Daten wurden nur ergänzend beschrieben						
b: Bei den Publikationen Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002						
c: Daten zur Patientenzufriedenheit wurden erhoben, aber nicht berichtet						

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf asthmabedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Zusatznutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

### **Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Eine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik für den Vergleich Bud/Form versus Bud+Form erfolgte für Jugendliche und Erwachsene in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001 sowie für Kinder in der Studie von Pohunek 2006. In diesen Studien kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer Verbesserung der Asthma-Symptomatik. Bei Jenkins 2006 nahm der Anteil der symptomfreien Tage während der Behandlung mit Bud/Form bzw. Bud+Form im Vergleich zur Vormedikation um 31 % bzw. 32 % zu. Bei Zetterström 2001 stieg der Anteil symptomfreier Tage unter Bud/Form um 25 % und unter Bud+Form um 22 %, der Anteil der Nächte mit asthmabedingtem Erwachen sank um 8 % (Bud/Form) bzw. um 6 % (Bud+Form, jeweils im Vergleich zur Behandlung mit Vormedikation).

Die untersuchten Kinder bei Pohunek 2006 zeigten eine Verbesserung des Asthma-Symptom-Scores in beiden Gruppen. Die Veränderungen der Symptom-Scores für Tag und Nacht waren jeweils in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Beide Gruppen wiesen unter Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn weniger nächtliches Erwachen (7 % vs. 18 % Bud/Form bzw. 7 % vs. 17 % Bud+Form) und einen höheren Anteil symptomfreier Tage (53 % vs. 20 % Bud/Form bzw. 51 % vs. 18 % Bud+Form) auf.

Damit zeigte sich bezüglich der Asthma-Symptomatik kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Budesonid und Formoterol ist bezüglich der Zielgröße Asthma-Symptomatik nicht belegt. Die Studien zeigen vielmehr ähnliche Ergebnisse bezüglich der Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination.

#### *Asthma-Exazerbationen*

Bei Jenkins 2006 berichtete ein größerer Teil der Patienten unter der freien Kombination von Budesonid und Formoterol (51 %) eine leichte Exazerbation als unter der Fixkombination (45 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Zetterström 2001 war der Anteil von Patienten mit leichten Exazerbationen in beiden Gruppen gleich (etwa 40 %).

Der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen war bei Zetterström 2001 unter Bud+Form geringfügig höher (9,6 %) als unter Bud/Form (6,5 %), der Unterschied erreichte

keine statistische Signifikanz. Bei Rosenhall 2002 war der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Bud/Form: 15 %; Bud+Form: 14 %).

Aus den Studien ergab sich damit kein Beleg für unterschiedliche Exazerbationsraten unter Behandlung mit fixer oder freier Kombination von Formoterol und Budesonid.

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

In der Studie von Rosenhall 2003a+b zeigte sich in der Gruppe der mit der freien Medikamentenkombination behandelten Patienten ein höherer mittlerer Wert von Besuchen der Notaufnahme (0,34 Besuche/Patient/12 Monate) und Arztbesuchen (0,42 Besuche/Patient/12 Monate) als in der Gruppe, die die fixe Kombination erhalten hatte (0,10 bzw. 0,27 Besuche/Patient/12 Monate). Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen allerdings in beiden Gruppen sehr niedrig (<1 Anlass pro Person pro 12 Monate). Statistische Signifikanztests wurden nicht durchgeführt. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Die Ergebnisse können nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination aus Budesonid und Formoterol gewertet werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

In den 5 betrachteten Studien gab es keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zwischen den Darreichungsformen Bud/Form und Bud+Form. Es ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenspotenzial.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Insgesamt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in 3 Studien (Pohunek 2006, Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b) erhoben. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Studie wurde nur für die Studien von Pohunek 2006 und Rosenhall 2002 beschrieben. In diesen beiden Studien wurde jeweils ein Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore) in beiden Behandlungsgruppen um etwa 0,5 Punkte ermittelt. Auch die Verbesserungen der Scores der Einzeldomänen des Fragebogens bei Rosenhall 2002 waren in beiden Gruppen vergleichbar. Für Rosenhall 2003a+b gab es lediglich die Aussage, dass bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten. Ein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten und damit ein Zusatznutzen für die Patienten, die mit Bud/Form oder Bud+Form behandelt wurden, kann deshalb aus den Studien nicht abgeleitet werden.

## **Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol**

### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von Flu/Salm und Flu+Salm stieg der Anteil von Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten in allen Studien sowohl unter Flu/Salm als auch unter Flu+Salm an (Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen: Studienbeginn 0 bis 5 %, Studienende: 10 bis 20 %; Patienten mit 100 % symptomfreien Nächten: Studienbeginn 10 bis 15 %, Studienende: 25 bis 35%). Generell waren die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen vergleichbar. Ein in der Studie von Chapman 1999 beobachteter numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil der fixen gegenüber der freien Kombination bezüglich symptomfreier Nächte (33 % der Patienten versus 26 %) zeigte sich in den anderen Studien nicht. Auch in der Studie mit Kindern (van den Berg 2000) waren die Ergebnisse unter Flu/Salm und Flu+Salm vergleichbar.

Zusammenfassend ergaben die Studien keinen Beleg für einen Vorteil einer der Applikationsformen bezüglich der Reduktion der Asthma-Symptomatik. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Fluticason und Salmeterol ist damit nicht belegt. Die Ergebnisse weisen vielmehr darauf hin, dass die Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol in ähnlichem Maß abnimmt.

### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

In der Studie von Aubier 1999 benötigte die Mehrzahl der Patienten außerhalb der Studienvsiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas (Flu/Salm: 66 % der Patienten; Flu+Salm 68 %). Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten (Flu/Salm: 4 Patienten; Flu+Salm: 6 Patienten), war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Für den Endpunkt Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen ergaben die Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Flu/Salm-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe.

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

In keiner der Studien wurden klinisch relevante oder statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sichtbar. Es gab deshalb keinen Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial.

### *Aktivitäten des täglichen Lebens*

Etwas 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der Studie von Aubier 1999 mussten ihre Arbeit oder sonstige Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten musste ihre Arbeit oder sonstigen Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder mehr an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Asthma-Symptome war unter Flu/Salm und Flu+Salm vergleichbar, d. h., es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Fluticason und Salmeterol. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen liegt damit nicht vor.

### *Therapiezufriedenheit*

Ein großer Teil der Patienten war vor Beginn der Studie (Aubier 1999) mit der Vormedikation zufrieden oder sehr zufrieden (74 % bzw. 64 % der Patienten, die später in die Flu/Salm- bzw. Flu+Salm-Gruppen randomisiert wurden). Am Ende der Studie hatte sich der Anteil der Patienten, der zufrieden oder sehr zufrieden mit der Medikation war, auf 81 % (Flu/Salm) bzw. 79 % (Flu+Salm) erhöht. Die Zufriedenheit am Studienende war damit zwischen den Gruppen vergleichbar.

In dieser doppelblinden, double-dummy Studie war ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

Aus den Daten liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen oder der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol vor.

## **Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol**

### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Flu/Salm reduzierte sich die Asthma-Symptomatik in allen Studien sowohl in der Bud/Form- als auch in der Flu/Salm-Gruppe. Die Asthma-Symptom-Scores am Studienende waren vergleichbar zwischen den Gruppen. In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 lag der Anteil von Patienten mit mehr als 75 % symptomfreien Tagen während der Gesamtlaufzeit der Studie in beiden Gruppen bei 40 %. Bei jeweils 58 % der Patienten waren mehr als 75 % der Nächte in der Studie symptomfrei. In der Studie SAM40048 2003 nahm der Anteil symptomfreier Tage in beiden Behandlungsgruppen in

vergleichbarem Ausmaß zu (Bud/Form 22 %; Flu/Salm 27 %). Bei Kuna 2007 erreichten ebenfalls beide Gruppen eine vergleichbare Zunahme symptomfreier Tage (von jeweils 9 % vor Studienbeginn auf 45 % bzw. 46 % während der Studie unter Bud/Form bzw. Flu/Salm). Nächtliches Erwachen wurde bei Kuna 2007 unter Bud/Form von 33 % der Nächte auf 15 % reduziert, unter Flu/Salm von 32 % auf 14 %.

Bezüglich des Effekts auf die Asthma-Symptomatik zeigten die Studien damit keinen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fixen Kombinationen von Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol. Ein Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen ist damit nicht belegt.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Aalbers 2004 war die mittlere Exazerbationsrate mit 0,036/Monat unter Bud/Form und 0,041/Monat unter Flu/Salm vergleichbar.

Auch in der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 zeigte sich bezüglich der mittleren Exazerbationsrate (Bud/Form: 2,79/24 Wochen; Flu/Salm: 2,69/24 Wochen), der Zahl der Exazerbationen pro Patient, des Schweregrads der Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Allerdings traten in der Berechnung der jährlichen adjustierten Exazerbationsrate für mittelschwere und schwere Exazerbationen gegen Ende der Studie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Flu/Salm Kombination auf.

In der Studie von Kuna 2007 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (11 % Bud/Form versus 12 % Flu/Salm). Ebenso vergleichbar waren die Anzahl der Patienten mit leichter Exazerbation (63 % Bud/Form versus 59 % Flu/Salm), und der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung bzw. Notaufnahmebehandlung (5 % Bud/Form versus 6 % Flu/Salm). Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Bud/Form zeigte sich bei der Betrachtung der Rate der Hospitalisierungen bzw. Notaufnahmen/100 Patienten/6 Monate. Die Rate in der Flu/Salm-Gruppe lag mit 8 statistisch signifikant höher als in der Bud/Form-Gruppe mit 5.

In der Meta-Analyse zeigten die Studien SAM40040/Dahl 2006 und Kuna 2007 für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation (Odds Ratio 1,03; 95 %-KI [0,79; 1,35]) und die Rate schwerer Exazerbationen pro Zeiteinheit (kein gemeinsamer Schätzer wegen hoher Heterogenität) bei mittlerer bis hoher Heterogenität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Für die beiden oben genannten Parameter waren die Ergebnisse der Einzelstudien gegenläufig. Auch für die Exazerbationen, die zum Besuch einer Notaufnahme oder zu einer Krankenhauseinweisung führten, zeigte sich in der metaanalytischen Betrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied (Odds Ratio 0,87; 95 %-KI [0,47; 1,60]).

Zusammenfassend ergab sich ein singulärer statistisch signifikanter positiver Effekt der Bud/Form-Fixkombination im Vergleich zu Flu/Salm bezüglich der Rate der Hospitalisierungen oder Notaufnahmen pro Patient und Zeit. Für die Gesamtrate der “schweren“ Exazerbationen wurde in der Studie SAM 40040/Dahl 2006 ein gegenläufiger Trend zugunsten der Flu/Salm-Fixkombination beobachtet. Meta-Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fixkombinationen. Insgesamt kann damit aus den Ergebnissen kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Fixkombinationen abgeleitet werden. Bezüglich weniger schwerer Exazerbationen gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen.

### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

Daten zur Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Versorgungsleistungen wurden in den Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007 erhoben. Bei den ambulanten Kontakten (einschließlich des Besuchs der Notaufnahme) waren sowohl die Zahl der betroffenen Patienten, die absolute Zahl der Kontakte als auch die Häufigkeiten (Mittelwert/Patient/6 Monate) zwischen den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Bei stationären Kontakten waren die absoluten Risiken unter der Fixkombination von Fluticason und Salmeterol numerisch höher als unter der Fixkombination von Budesonid und Formoterol (Krankenhauseinweisung: 0,1 % vs. 0,7 %; Intensivstation: 0 % vs. 0,3 %; Allgemeine Station: 0,1 % vs. 0,6 %), insgesamt waren die beobachteten Fallzahlen aber sehr gering und die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant. Die Daten von Kuna 2007 zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Hinblick auf Ambulanztransport (0,007 Bud/Form versus 0,011 Flu/Salm), Krankenhaustage (0,101 Bud/Form versus 0,154 Flu/Salm), Besuch der Notaufnahme (0,061 Bud/Form versus 0,089 Flu/Salm), Arztbesuche (Spezialist: 0,195 Bud/Form versus 0,204 Flu/Salm; Hausarzt: 0,178 Bud/Form versus 0,135 Flu/Salm), Hausbesuche (0,013 Bud/Form versus 0,008 Flu/Salm) und Tage mit oraler Steroidmedikation (1,06 Bud/Form versus 1,12 Flu/Salm).

Zusammenfassend ließen sich mit diesen Studien keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen den beiden Fixkombinationen nachweisen. Ein Zusatznutzen eines der Präparate wurde damit nicht belegt.

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen. Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) in der Bud/Form-Gruppe höher als in der Flu/Salm-Gruppe mit 2 % (5 Patienten). In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 war die absolute Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Flu/Salm höher als unter Bud/Form (29 Ereignisse bei 20 [3 %] Patienten vs. 13 Ereignisse bei 12 [2 %] Patienten). Bei

Kuna 2007 waren die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Bud/Form-Gruppe etwas höher als in Flu/Salm-Gruppe (40 % Bud/Form und 38 % Flu/Salm, 4 % Bud/Form und 3 % Flu/Salm, 1,2 % Bud/Form und 0,9 % Flu/Salm). Statistisch signifikante Unterschiede traten nicht auf. Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede im Schadenpotenzial der beiden betrachteten Fixkombinationen Bud/Form und Flu/Salm.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Flu/Salm erhob nur die Studie von Kuna 2007 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Scores des Lebensqualitätsfragebogens AQLQ stiegen in beiden Gruppen im Mittel um etwa 0,8 Punkte an. Die Studie zeigte keinen Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für eine der untersuchten Fixkombinationen.

### **Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation**

#### *Asthma-Symptomatik*

In der Studie, die in den Vergleich von Bud/Form SMART und Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation einging (Vogelmeier 2005), wurde die Asthma-Symptomatik nicht indirekt erhoben. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Asthma-Symptomatik liegt deshalb nicht vor.

#### *Asthma-Exazerbationen*

Bei der Betrachtung schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebehandlung und / oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) zeigten Patienten, die mit der Kombination aus Bud/Form SMART behandelt wurden, statistisch signifikant weniger schwere Exazerbationen als die Flu/Salm-Behandlungsgruppe (0,19 versus 0,23 Ereignisse pro Patient und Jahr; 12 % versus 16 % Patienten mit Exazerbationen) Schwere Exazerbationen, die zur Notaufnahme bzw. Krankenhauseinweisung führten, kamen in vergleichbarer Größenordnung in den Behandlungsgruppen vor (Bud/Form SMART 0,04, Flu/Salm 0,05 Krankenhauseinweisungen/Notaufnahmebehandlung pro Patient und Jahr; 3 % bzw. 4 % Patienten mit Exazerbationen mit Krankenhauseinweisung/Notaufnahmebehandlung).

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie von Vogelmeier 2005 bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebehandlung und / oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) ein positiver Effekt von Bud/Form SMART im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Dieses

Ergebnis stellt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Bud/Form SMART dar. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen und unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung potenziell infrage stellen können (siehe Kapitel 5.1.4 und 6.2).

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

Die Personen der Bud/Form-SMART-Gruppe nahmen weniger außerärztliche Gesundheitsdienstleistungen (0,05 Bud/Form SMART vs. 0,10 Flu/Salm) und Hausbesuche durch nichtärztliche Gesundheitsdienstleister (0,00 Bud/Form SMART vs. 0,01 Flu/Salm) in Anspruch als die Personen in der Flu/Salm-Gruppe. Bei den Angaben handelte es sich um die Angaben zur Anzahl/Patient/Jahr. Weitere Angaben zu unplanmäßigen Arztbesuchen, Besuchen der Notaufnahme, Krankhaustagen oder Tagen mit oraler Steroidmedikation waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Weil in der Studienpublikation die verwendete statistische Methodik für den Gruppenvergleich nicht eindeutig beschrieben wurde, blieb unklar, ob die Gruppenunterschiede statistisch signifikant waren. Aus den vorliegenden Informationen kann deshalb kein Hinweis für einen Zusatznutzen einer der betrachteten Therapieoptionen abgeleitet werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in der Studie von Vogelmeier 2005 in beiden Gruppen vergleichbar (8 % in beiden Behandlungsgruppen). Die Studie wurde von 1 % (Bud/Form SMART) bzw. 2 % (Flu/Salm) der Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Aus diesen Daten ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial zwischen Bud/Form SMART und Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie von Vogelmeier 2005 kam es in beiden Behandlungsgruppen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem AQLQ (Mittelwertänderungen zum Ausgangswert 0,60 Bud/Form SMART vs. 0,57 Flu/Salm). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf. Aus der Studie gab es damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der untersuchten Therapieschemata bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

#### *Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation*

Die Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation wurde in der Studie von Vogelmeier 2005 erhoben, aber nicht berichtet. Der Studienregisterbericht enthielt lediglich eine generelle Aussage zum Gruppenunterschied, Daten zu den Fragebögen für den Gruppenvergleich standen nicht zur Verfügung. Laut Registerbericht zeigten sich „keine klinisch relevanten und

statistisch signifikanten Unterschiede“ zwischen Bud/Form SMART und der Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Es gibt damit keinen Beleg für einen durch eine erhöhte Patientenzufriedenheit begründeten Zusatznutzen einer der Kombinationstherapien.

### **Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von BDP/Form versus Bud/Form untersuchte Papi 2007a den Symptom-Score getrennt für Tag und Nacht sowie die symptomfreien Tage. Die Asthma-Symptomatik nahm unter beiden Fixkombinationen in vergleichbarem Maß ab. Der Anteil symptomfreier Tage erhöhte sich unter BDP/Form von 3 % vor Studienbeginn auf 42 % am Ende der Studie, unter Bud/Form von 4 % auf 38 %. Vorteile der einen Kombination gegenüber der anderen konnten nicht beobachtet werden. Ein Zusatznutzen von BDP/Form bzw. Bud/Form ist damit nicht belegt.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Papi 2007a wurden keine schweren Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung notwendig gemacht hätten, dokumentiert. Die Anzahl der Patienten mit mittelschweren Exazerbationen war gleich groß (jeweils 2 Patienten unter BDP/Form und Bud/Form). Die Studie von Papi 2007a ergab bezüglich der Asthma-Exazerbationen keinen Vorteil für eine der untersuchten Fixkombinationen. Ein Zusatznutzen für BDP/Form oder Bud/Form konnte deshalb mit dieser Studie nicht belegt werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der BDP/Form-Gruppe bei 37 % und in der Bud/Form-Gruppe bei 39 %. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Unter Bud/Form wurde ein Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Die Studie von Papi 2007a zeigte damit keinen Unterschied im Schadenpotenzial von BDP/Form und Bud/Form.

### **Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von BDP/Form versus Flu/Salm wurde in einer Studie von Papi 2007b der Asthma-Symptom-Score ebenfalls für Tag und Nacht getrennt untersucht. Weiterhin wurden Angaben zu symptomfreien Tagen gemacht. Die Ergebnisse der BDP/Form-Gruppe und Flu/Salm-Gruppe waren für die untersuchten Parameter vergleichbar, am Studienende wurden 56 % symptomfreie Tage in der BDP/Form-Gruppe und 54 % in der Flu/Salm-Gruppe beobachtet. In Bezug auf die Asthma-Symptomatik zeigte sich keine Überlegenheit einer der beiden Kombinationen. Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit

keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Verminderung der Asthma-Symptomatik.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Papi 2007 b ereigneten sich bei insgesamt 8 Personen (2 BDP/Form versus 6 Flu/Salm) mittelschwere Exazerbationen. Schwere Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung geführt hätten, wurden nicht beobachtet. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf. Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von BDP/Form oder Flu/Salm bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag bei 18 % in der BDP/Form-Gruppe und bei 14 % in der Flu/Salm-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten nicht auf. Die Studie von Papi 2007b ergab keinen Hinweis auf einen Unterschied im Schadenpotenzial zwischen BDP/Form und Flu/Salm.

### **Fazit**

#### *Jugendliche und/oder Erwachsene*

Bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol, Fluticason und Salmeterol oder Beclometason und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das Gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen. Für Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol liefern die Studien bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Bud/Form: Turbohaler<sup>®</sup>, Flu/Salm: Diskus<sup>®</sup>) vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination. Relevante Studien zum Vergleich der fixen und der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol wurden nicht identifiziert.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (feste Dosierung, als Turbohaler<sup>®</sup>) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (feste Dosierung, als Diskus<sup>®</sup> bzw. als Evohaler<sup>®</sup>).

Für Erwachsene gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART, als Turbohaler<sup>®</sup>) im Vergleich zur symptomangepassten Behandlung mit

der fixen inhalativen Kombination aus Salmeterol und Fluticason (als Diskus<sup>®</sup>) bezüglich schwerer Exazerbationen. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, und unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung potenziell infrage stellen können (siehe Kapitel 6.2). Bezüglich weiterer patientenrelevanter Endpunkte (Asthma-Symptomatik, Krankenhausaufnahmen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität) zeigten die beiden Fixkombinationen in dieser Therapieform keine unterschiedlichen Effekte.

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (als DPI).

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (als MDI).

### *Kinder*

Daten für Kinder gibt es für die Vergleiche der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol bzw. von Budesonid und Formoterol. Aus diesen Studien gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der jeweiligen fixen und freien Kombination. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Fluticason/Salmeterol: Diskus<sup>®</sup>; Budesonid/Formoterol: Turbohaler<sup>®</sup>) liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xxii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xxv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxvi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Kombinationstherapie des Asthma bronchiale</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Zulassungsstatus der bewerteten Fixkombinationen</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>13</b>
4.1.1 Population.....	13
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	13
4.1.3 Zielgrößen .....	17
4.1.4 Studientypen.....	17
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	17
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	18
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>19</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	21
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	21
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	22
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	23
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	24
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>24</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>25</b>
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	25

4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	27
4.4.3	Meta-Analyse .....	28
4.4.4	Sensitivitätsanalyse .....	28
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	29
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>29</b>
4.5.1	Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan .....	29
4.5.2	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	30
4.5.3	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	30
<b>4.6</b>	<b>Aktualisierung der Bewertung der Fixkombinationen aus Budesonid und Formoterol (als Erhaltungstherapie) und aus Fluticason und Salmeterol</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>31</b>
5.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	31
5.1.2	Studienregister.....	34
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	38
5.1.4	Anfrage an Hersteller .....	39
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	44
5.1.6	Resultierender Studienpool .....	45
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>48</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	48
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität .....	80
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen .....</b>	<b>87</b>
5.3.1	Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol.....	87
5.3.1.1	Asthma-Symptomatik.....	87
5.3.1.2	Asthma-Exazerbationen .....	94
5.3.1.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	97
5.3.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	99
5.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	102
5.3.2	Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol.....	104
5.3.2.1	Asthma-Symptomatik.....	104
5.3.2.2	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	115
5.3.2.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	117
5.3.2.4	Aktivitäten des täglichen Lebens .....	119
5.3.2.5	Therapiezufriedenheit.....	121
5.3.3	Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol .....	122

5.3.3.1	Asthma-Symptomatik.....	122
5.3.3.2	Asthma-Exazerbationen .....	131
5.3.3.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	139
5.3.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	142
5.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	144
5.3.4	Budesonid/Formoterol SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation .....	145
5.3.4.1	Asthma-Symptomatik.....	145
5.3.4.2	Asthma-Exazerbation .....	146
5.3.4.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	150
5.3.4.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	152
5.3.4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	153
5.3.4.6	Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation .....	154
5.3.5	Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol .....	155
5.3.5.1	Asthma-Symptomatik.....	155
5.3.5.2	Asthma-Exazerbation .....	156
5.3.5.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	159
5.3.6	Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol .....	160
5.3.6.1	Asthma-Symptomatik.....	160
5.3.6.2	Asthma-Exazerbation .....	162
5.3.6.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	165
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>166</b>
5.4.1	Zusammenfassung Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol ...	167
5.4.2	Zusammenfassung Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol .....	169
5.4.3	Zusammenfassung Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol .....	170
5.4.4	Zusammenfassung Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation .....	173
5.4.5	Zusammenfassung Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol .....	175
5.4.6	Zusammenfassung Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol	176
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>177</b>
<b>6.1</b>	<b>Datenlage und -qualität .....</b>	<b>178</b>
<b>6.2</b>	<b>Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten.....</b>	<b>180</b>
<b>6.3</b>	<b>Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS .....</b>	<b>182</b>
6.3.1	Ergebnisse der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	182

6.3.2	Berücksichtigung der Studie CT03 zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Beclometason und Formoterol .....	183
6.3.3	Anwendbarkeit von Studien mit Bud/Form MDI in der Bewertung von Bud/Form DPI.....	185
<b>6.4</b>	<b>Direkter Vergleich der Fixkombinationen.....</b>	<b>186</b>
<b>6.5</b>	<b>Stellenwert einer potenziell verbesserten Adhärenz.....</b>	<b>187</b>
<b>6.6</b>	<b>Stellenwert von Inhalationssystemen .....</b>	<b>193</b>
<b>6.7</b>	<b>Sicherstellung der ICS-Therapie .....</b>	<b>194</b>
<b>6.8</b>	<b>Weitere Themen der Stellungnahmen zum Vorbericht.....</b>	<b>195</b>
6.8.1	Systematische Benachteiligung von Flu/Salm durch das Design der Studie Vogelmeier 2005 .....	195
6.8.2	Unterschiedliche Operationalisierung von Zielgrößen in den Studien .....	196
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>197</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>199</b>
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>206</b>
<b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>		<b>220</b>
<b>Anhang B-1: Detailliertes Flow-Chart zur Selektion der Studien für die neuen Fragestellungen aus A07-01 .....</b>		<b>227</b>
<b>Anhang B-2: Detailliertes Flow-Chart zur Selektion der Studien für die Aktualisierung von A05-13 .....</b>		<b>228</b>
<b>Anhang C-1: Neue Fragestellungen aus A07-01 - Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>229</b>
<b>Anhang C-2: Aktualisierung der Fragestellungen aus A05-13 - Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>282</b>
<b>Anhang C-3: Liste der gescreenten systematischen Übersichten .....</b>		<b>334</b>
<b>Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmer</b>		<b>335</b>
<b>Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und externen Reviewer .....</b>		<b>341</b>
<b>Anhang F: Studien zum Vergleich von Budesonid/Formoterol im MDI und Budesonid/Formoterol im DPI.....</b>		<b>344</b>
<b>Anhang G: Übersicht über die mit den Stellungnahmen eingereichten Beobachtungsstudien .....</b>		<b>348</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien.....	vi
Tabelle 2: Studienpool zum Vergleich Bud/Form vs. Bud+Form .....	46
Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich Flu/Salm vs. Flu+Salm.....	47
Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich Bud/Form vs. Flu/Salm .....	47
Tabelle 5: Studienpool zum Vergleich Bud/Form SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation.....	47
Tabelle 6: Studienpool zum Vergleich BDP/Form vs. Bud/Form .....	47
Tabelle 7: Studienpool zum Vergleich BDP/Form vs. Flu/Salm.....	47
Tabelle 8: Eingeschlossene Studien .....	58
Tabelle 9: Antiasthmatische Behandlung in den Studien.....	65
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	75
Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität .....	83
Tabelle 12: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Asthma-Symptomatik .....	89
Tabelle 13: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle.....	92
Tabelle 14: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Definition von Asthma- Exazerbationen .....	94
Tabelle 15: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Exazerbationen.....	95
Tabelle 16: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen .....	98
Tabelle 17: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Unerwünschte Ereignisse..	100
Tabelle 18: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	103
Tabelle 19: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen) .....	106
Tabelle 20 : Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten) .....	109
Tabelle 21: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Ergebnisse der Schlafskala..	110
Tabelle 22: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen) .....	111

Tabelle 23: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten) .....	114
Tabelle 24: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen .....	116
Tabelle 25: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Unerwünschte Ereignisse ....	118
Tabelle 26: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten des täglichen Lebens während der letzten 2 Wochen unter Behandlung.....	120
Tabelle 27: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie.....	121
Tabelle 28: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Symptom-Score <sup>a</sup> ....	123
Tabelle 29: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Symptomfreie Tage und Nächte .....	125
Tabelle 30: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation.....	127
Tabelle 31: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma Control Questionnaire .....	130
Tabelle 32: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Definition von Asthma-Exazerbationen .....	132
Tabelle 33: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Exazerbationen .....	133
Tabelle 34: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen, Studie SAM40040 2003/Dahl 2006 .....	140
Tabelle 35: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen, Studie von Kuna 2007 .....	141
Tabelle 36: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Unerwünschte Ereignisse ....	143
Tabelle 37: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	144
Tabelle 38: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Gebrauch von Bedarfsmedikation.....	145
Tabelle 39: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthma Control Questionnaire.....	146

Tabelle 40: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Definition von Asthma-Exazerbationen .....	146
Tabelle 41: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthma-Exazerbationen .....	148
Tabelle 42: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthmabezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen .....	151
Tabelle 43: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Unerwünschte Ereignisse .....	152
Tabelle 44: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, gesundheitsbezogene Lebensqualität .	153
Tabelle 45: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation.....	154
Tabelle 46: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage .....	155
Tabelle 47: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Bedarfsmedikation.....	156
Tabelle 48: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Definition von Asthma-Exazerbationen .....	157
Tabelle 49: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Asthma Exazerbation....	158
Tabelle 50: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Unerwünschte Ereignisse .....	159
Tabelle 51: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage .....	161
Tabelle 52: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Bedarfsmedikation.....	162
Tabelle 53: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Definition von Asthma-Exazerbationen .....	163
Tabelle 54: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma Exazerbation....	164
Tabelle 55: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Unerwünschte Ereignisse .....	165
Tabelle 56: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien	166

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relevante Vergleiche für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts .....	7
Abbildung 2: Zu prüfende Intervention bei der Bewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts .....	14
Abbildung 3: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol).....	15
Abbildung 4: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit anderen Fixkombinationen) .....	16
Abbildung 5: Zusammenfassung des Selektionsprozesses in bibliographischen Datenbanken, neue Fragestellungen aus A07-01 (Bewertung von Bud/Form SMART und BDP/Form) .....	32
Abbildung 6: Zusammenfassung des Selektionsprozesses in bibliographischen Datenbanken, Fragestellungen aus A05-13 .....	33
Abbildung 7: Studienpool der verschiedenen Fragestellungen der Nutzenbewertung von ICS/LABA-Fixkombinationen .....	45
Abbildung 8: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Analyse der Anzahl der Patienten mit mindestens einer „schweren Exazerbation“ (Definition siehe Tabelle 32).....	137
Abbildung 9: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Analyse der Rate „schwerer Exazerbationen“ pro Zeiteinheit (Definition siehe Tabelle 32).....	138
Abbildung 10: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Analyse der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die zum Besuch der Notaufnahme oder zur Krankenhauseinweisung führte .....	138
Abbildung 11: Mögliche Auswirkungen einer Vereinfachung der Therapie.....	188

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma-Lebensqualitäts-Fragebogen)
AUC	Area under the curve
BADPI	Breath Actuated Dry Powder Inhaler
BDP	Beclometasondipropionat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bid	zweimal täglich (lat. „bis in die“)
Bud	Budesonid
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DPI	Dry Powder Inhaler
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 Second
Flu	Fluticason
Form	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GSK	GlaxoSmithKline
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health Related Quality of Life
ICS	Inhalative Glukokortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
m	männlich
M	Monate
max	maximal
MDI	Metered-Dose Inhaler
min	Minuten
MiniAQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (verkürzte Version)
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl
n. g.	nicht genannt
n. s.	nicht signifikant
PAQLQ	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
PEF	Peak Expiratory Flow
PEFR	Peak Expiratory Flow Rate
pMDI	pressurised Metered-Dose Inhaler
QVAR	Beclometason dipropionat HFA
RCT	Randomised controlled trial
SABA	Short-Acting $\beta$ 2-Agonists
Salm	Salmeterol
SD	Standard Deviation
SGB V	5. Sozialgesetzbuch
SMART	Symbicort <sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen
w	weiblich
WCAW	Well Controlled Asthma Week

## 1 Hintergrund

### 1.1 Kombinationstherapie des Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und kommt in Deutschland bei rund 5 % der erwachsenen und 5 bis 10 % der kindlichen Bevölkerung vor [1-3]. Zahlreiche epidemiologische Studien, die bevölkerungsbezogen mit gleichen Erhebungsinstrumenten in vergleichbaren Populationen durchgeführt wurden, zeigen, dass die Erkrankung in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in westlichen Industrienationen, signifikant zugenommen hat, wobei in den letzten Jahren offensichtlich eine Plateaubildung auf hohem Niveau eingesetzt hat [4]. Die Erkrankung ist mit einer hohen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und entsprechenden Gesundheitskosten verbunden [1,5]. Insbesondere bei inadäquater oder nicht ansprechender Therapie ist die Erkrankung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet [6].

Asthma bronchiale wird als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege definiert, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion mit eingeschränktem Atemfluss charakterisiert ist [7].

Pathogenetisch werden die allergische oder extrinsische Form von der nichtallergischen oder intrinsischen Form abgetrennt. Mischformen sind möglich. Bei Säuglingen und Kleinkindern handelt es sich häufig um eine infektgetriggerte obstruktive Ventilationsstörung [8,9]. Die klinische Symptomatik ist durch – häufig anfallsweise – Atemnot, Giemen, Pfeifen, Brummen, Brustengegefühl und Husten, insbesondere nachts und am frühen Morgen, charakterisiert [7].

Die individuelle Krankheitslast ist durch die akuten und chronischen Symptome, eine bei Kindern und Jugendlichen mögliche körperliche und geistige Entwicklungsstörung und eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekennzeichnet. Beeinträchtigt werden besonders die Bereiche der physischen und psychischen Symptome, Partnerschaft, Freundschaft und Familie sowie die Freizeit- und Arbeitswelt. Patientenrelevante Endpunkte und Therapieziele rekrutieren sich aus diesen Bereichen [1,10].

Für Kinder und Erwachsene existiert eine vierstufige Schweregradeinteilung von intermittierenden über geringgradig persistierenden bis zu mittelgradig und schwergradig persistierenden Formen, die durch entsprechende Symptome und veränderte Lungenfunktionsparameter charakterisiert sind [7]. Die Leitlinien geben für Kinder und Erwachsene schweregradabhängige Hinweise zur Bedarfs- und Dauertherapie. Die Pharmakotherapie des Asthmas in Deutschland ist nach Ansicht des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen und dessen Gutachten zu Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit durch Über-, Unter- und Fehlversorgung gekennzeichnet [3]. Insbesondere existieren Hinweise darauf, dass eine Basistherapie mit inhalativen

Glukokortikosteroiden zu selten und eine Behandlung mit kurz wirksamen inhalativen Beta-2-Rezeptoragonisten zu häufig durchgeführt wird.

### *Glukokortikosteroide und Beta-2-Rezeptoragonisten*

Inhalierbare Glukokortikosteroide stellen die wirksamste antiinflammatorische Basistherapie beim Asthma bronchiale dar und sind seit Langem in der Therapie des Asthmas etabliert [11]. In einem systematischen Dosisvergleich zwischen oralen und inhalativen Glukokortikosteroiden (ICS) zeigte sich, dass eine inhalative Dosis von 300 bis 2 000 µg verschiedener ICS der Wirksamkeit einer oralen Dosierung von 7,5 mg Prednisolon entspricht, wobei bei inhalativer Gabe mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu rechnen ist [12]. Die Substanzen besitzen keinen direkten Einfluss auf den Tonus der glatten Muskulatur und wirken daher nicht direkt bronchodilatatorisch. ICS werden für Kinder und Erwachsene als Dauertherapie ab geringgradig persistierendem Asthma empfohlen [7,9]. Relevante Nebenwirkungen sind Husten, Heiserkeit, paradoxer Bronchospasmus, Candidabefall der Mund- und Rachenschleimhaut und dosisabhängig auch systemische Nebenwirkungen [7,9,13,14].

Nicht alle Patienten sind mit ICS allein ausreichend behandelt. Neben einer Erhöhung der ICS-Dosis kommt dann auch die Kombinationstherapie mit anderen Substanzgruppen, z. B. lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA), in Betracht.

Zu den Beta-2-Rezeptoragonisten der 4. Generation werden derzeit das durch die Verlängerung der lipophilen Seitenkette aus Carbuterol entstandene Formoterol und das aus Salbutamol durch Erhöhung der Lipophilie entwickelte Salmeterol gerechnet. Beide zeichnen sich durch eine verlängerte Wirkdauer von 9 bis 12 Stunden aus. Damit kann durch eine ein- bis zweimal tägliche regelmäßige Inhalation eine lang anhaltende konstante Bronchodilatation erreicht werden. Während der Wirkungseintritt von Salmeterol verzögert ist (10 bis 20 Minuten), hat Formoterol ebenfalls eine schnellwirksame Komponente.

Wesentliche Nebenwirkungen des Beta-2-Rezeptoragonisten betreffen einen feinschlägigen Skelettmuskel-Tremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen, Hypokaliämie, Störungen des Geschmacksempfindens, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen und Schlafstörungen [7,9]. Insbesondere bei den lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten besteht die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) des bronchoprotektiven Effekts gegenüber konstringierenden Stimuli und dem Eintritt einer Beta-2-Rezeptorsensitivität [15,16].

Es gibt Evidenz dafür, dass die zusätzliche Gabe von LABA zu der Basistherapie mit ICS die klinische Symptomatik und Lungenfunktion verbessert und die Zahl der Exazerbationen und den Verbrauch an kurz wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten verringert [17-21]. Die Hinweise, dass bei unzureichend kontrolliertem Asthma die zusätzliche Gabe von LABA bezüglich der Symptomreduktion effektiver sein könnte als eine Dosiserhöhung der ICS [22-24], unterstützen auch die Entwicklung fixer Kombinationspräparate von ICS und LABA.

### *Empfehlungen für den Einsatz von Kombinationspräparaten*

Die Empfehlungen für die Gabe von Kombinationen aus ICS und LABA in den Leitlinien sind uneinheitlich.

Nach der Global-Initiative-For-Asthma (GINA)-Leitlinie werden bei Erwachsenen mit mittelgradig persistierendem Asthma Kombinationen von ICS und LABA als eine bevorzugte Option zur Dauertherapie und für Kinder unter 5 Jahren als alternative Therapieoption empfohlen. Bei schwergradig persistierendem Asthma wird diese Behandlung als bevorzugte Option zur Dauertherapie in allen Altersgruppen empfohlen [7].

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie werden Kombinationen von ICS und LABA (gegebenenfalls als fixe Kombinationen) für mittelgradig und schwergradig persistierende Formen des Asthmas bei Erwachsenen empfohlen. Für Kinder mit mittelgradig persistierendem Asthma werden u. a. LABA als ergänzende Option bei nicht ausreichender Wirksamkeit der ICS empfohlen. Für Kinder mit schwergradig persistierendem Asthma ist die Kombination aus ICS und LABA eine Option zur Dauertherapie [9].

Die Langzeittherapie mit lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten wird nur in Kombination mit einer antiinflammatorischen Therapie, z. B. ICS, empfohlen [8,25,26]. Es gibt Hinweise, dass eine LABA-Monotherapie zu einer erhöhten Rate asthmabedingter Todesfälle führt [27]. Ein Vorteil eines fixen Kombinationspräparats von ICS und LABA könnte deshalb sein, dass die gemeinsame Gabe der antiinflammatorischen Therapie bei einer Behandlung mit LABA sichergestellt wird. Demgegenüber stehen mögliche Nachteile einer fixen Kombination, wie z. B. Schwierigkeiten bezüglich einer wünschenswerten Dosisanpassung oder Dosisreduktion einer Einzelsubstanz. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine möglicherweise erschwerte Dosisanpassung zu verstärkter Tachyphylaxieentwicklung für die LABA führt. Weitere Fragen betreffen den Vergleich der klinischen Wirksamkeit der fixen im Vergleich zur freien Kombination sowie die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination von ICS und LABA.

## **1.2 Zulassungsstatus der bewerteten Fixkombinationen**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung A07-01 handelte es sich um einen Ergänzungsauftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Projekt A05-13, der durch eine Neuzulassung bzw. eine Zulassungserweiterung notwendig geworden war, um die Gesamtheit der in Deutschland zugelassenen ICS/LABA-Fixkombinationen abzudecken.

Im Projekt A05-13 wurden 2 fixe Wirkstoffkombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten bewertet:

*Kombination aus Budesonid und Formoterol (für die Erhaltungstherapie):*

Unter dem Handelsnamen Symbicort® Turbohaler® vertreibt die Firma AstraZeneca fixe Kombinationen aus Budesonid und Formoterolhemifumarat (Pulver zur Inhalation, 4,5 µg Formoterol mit 80 oder 160 µg Budesonid und 9 µg Formoterol mit 320 µg Budesonid) [28-30].

Die Präparate sind zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination angezeigt ist, d. h. für Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und kurz wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. Die Kombination 4,5 µg Formoterol/80 µg Budesonid sollte bei schwerem Asthma nicht eingesetzt werden, die beiden anderen Dosierungen konnten bei allen Asthma-Schweregraden verwendet werden. Eine Zulassung bestand für Kinder ab 6 Jahren (4,5 µg Formoterol/80 µg Budesonid). Für Jugendliche und Erwachsene waren alle Dosisstärken zugelassen.

*Kombination aus Fluticason und Salmeterol:*

Als fixe Kombinationen von Fluticason-17-propionat und Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) sind 2 Präparate als Dosier-Aerosol und Pulver zur Inhalation in jeweils 3 Dosiskombinationen auf dem deutschen Markt zugelassen. Zum einen vertreibt die Firma GlaxoSmithKline die Präparate Viani® (Dosier-Aerosol, 25 µg Salmeterol mit 50, 125 oder 250 µg Fluticason) bzw. Viani® Diskus® (Pulver, 50 µg Salmeterol mit 100, 250 oder 500 µg Fluticason) [31,32]. Die Indikation der Zulassung bezüglich des Asthma bronchiale entspricht dem Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol. Die Kombination aus 25 µg/50 µg (Dosier-Aerosol) bzw. 50 µg/100 µg (Pulver) Salmeterol und Fluticason ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale, die anderen Dosierungen konnten bei allen Asthma-Schweregraden eingesetzt werden. Eine Zulassung besteht für Kinder ab 4 Jahren (maximal 100 µg Fluticason zweimal täglich).

Die Firma Schwarz Pharma vertreibt unter dem Handelsnamen atmadisc® bzw. atmadisc® Diskus® ein hinsichtlich der Dosierungsformen und Anwendungsbedingungen identisches Kombinationspräparat aus Salmeterol und Fluticason [33].

Innerhalb des Projekts A07-01 wurde die Bewertung der Fixkombinationen um folgende Therapieoptionen erweitert:

*Kombination aus Beclometason und Formoterol*

Die Firma Asche Chiesi hat unter dem Handelsnamen Foster® [34] und die Firma Janssen-Cilag unter dem Handelsnamen Inuvair® [35] inhalative Kombinationspräparate auf den Markt gebracht, welche die Substanzen Beclometason und Formoterol in einer Dosierung von 100 bzw. 6 µg pro Sprühstoß kombinieren.

Das Anwendungsgebiet betrifft Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Beide Präparate sollen für die Akutbehandlung von Asthma-Symptomen nicht eingesetzt werden. Die Präparate werden nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen.

*Kombination aus Budesonid und Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfsmedikation*

Im Dezember 2006 erhielt das Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol Symbicort® Turbohaler® der Firma AstraZeneca eine Zulassungserweiterung für die Dosierungen 80/4,5 µg und 160/4,5 µg. Hiernach kann das Präparat nicht nur zur Erhaltungs-, sondern auch zur Bedarfstherapie eingesetzt werden. Dieses Therapieschema wird unter dem Kürzel SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy, im Folgenden: Bud/Form SMART) zusammengefasst [28,29].

Das Anwendungsgebiet erstreckt sich auf Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder auf Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Das SMART-Schema wird insbesondere für Patienten mit unzureichender Asthma-Kontrolle und einem häufigen Bedarf an Bronchodilatoren bzw. bei Asthma-Exazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften, empfohlen. Die Tagesgesamtdosis kann bei Erwachsenen ab 18 Jahren für einen begrenzten Zeitraum bis zu 12 Inhalationen pro Tag betragen. Für Patienten, die häufig viele Inhalationen im Bedarfsfall anwenden, wird eine engmaschige Überwachung von dosisabhängigen Nebenwirkungen gefordert. Die Bud/Form-Fixkombination ist zur Erhaltungstherapie bei Kindern über 6 Jahre (80/4,5 µg), bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (alle Dosisstärken) sowie bei Erwachsenen (alle Dosisstärken) zugelassen. Das SMART-Schema wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### 1.3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen beinhaltet 2 Fragestellungen:

1. Gibt es einen Zusatznutzen der ICS/LABA-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der in der Fixkombination vorliegenden Wirkstoffe?
2. Gibt es einen Zusatznutzen einer ICS/LABA-Fixkombination im Vergleich zu einer anderen ICS/LABA-Fixkombination?

Diese Fragestellungen wurden für die Budesonid/Formoterol (Bud/Form)-Fixkombination (als Erhaltungstherapie) und für die Fluticason/Salmeterol (Flu/Salm)-Fixkombination im Projekt A05-13 bearbeitet. Innerhalb von A07-01 erfolgt für diese Fixkombinationen eine Aktualisierung der Datenbasis für die Bewertung. Die folgenden Abschnitte beschreiben Überlegungen zur Bearbeitung dieser Fragestellungen für die neuen Therapieoptionen Beclometason/Formoterol (BDP/Form) und Bud/Form SMART.

Für die Bewertung der BDP/Form-Fixkombination wurde die Behandlung mit dieser Fixkombination verglichen mit der freien Kombination aus Beclometason und Formoterol (Fragestellung 1) sowie mit den Fixkombinationen aus Budesonid und Formoterol und aus Fluticason und Salmeterol (Fragestellung 2).

Die Bewertung der Zulassungserweiterung der Fixkombination Bud/Form in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet das SMART-Schema. Innerhalb des Bud/Form SMART-Schemas ist die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol durch den Einsatz als Bedarfstherapie untrennbar verbunden mit einer kurzfristigen symptomorientierten Dosisadaptation der ICS und LABA. Die Untersuchung der Frage, ob eine symptomorientierte Dosisadaptation von ICS und LABA zu einem besseren Therapieergebnis führt als eine feste Dosierung (Nebenfragestellung in Projekt A05-13 [36]), ergab, dass ein Vorteil für die symptomorientierte Dosisadaptation nicht ausgeschlossen werden kann. Das bedeutet, dass in den Vergleichsgruppen zur Bewertung von Bud/Form SMART ebenfalls eine symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein muss, um einen adäquaten Vergleich zu gewährleisten.

Da ICS außerhalb von Bud/Form SMART als Bedarfstherapie nicht zugelassen sind, kann in den Vergleichsgruppen die symptomorientierte Dosisanpassung nur innerhalb der Erhaltungstherapie erfolgen. Dazu ist in der Regel die Dokumentation und Bewertung der Asthma-Symptomatik notwendig, da sich die Dosierung der Erhaltungstherapie am Ausmaß der Asthma-Kontrolle orientieren soll. Dadurch ist die symptomorientierte Dosisanpassung innerhalb von Bud/Form SMART durch den Einsatz als Bedarfstherapie ggf. unmittelbarer und einfacher durchzuführen als mit freien Kombinationen von Budesonid und Formoterol oder mit anderen ICS/LABA-Fixkombination. Solange die symptomorientierte Dosisanpassung in den Vergleichsgruppen laut Studienprotokoll aber erlaubt ist, stellt diese

potenzielle Erleichterung keinen inadäquaten Vergleich dar, sondern bildet ggf. einen möglichen Vorteil von Bud/Form SMART ab.

Die folgende Abbildung stellt die Anforderungen an die Vergleichsgruppen für die Bewertung von Bud/Form SMART dar.

### **Bud/Form SMART**

*Erhaltungstherapie*

Bud/Form fix
--------------

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Bud/Form fix
--------------

Charakteristikum der Therapie: symptomorientierte Dosisadaptation für ICS (Budesonid) und LABA (Formoterol)

### **Vergleich für Fragestellung 1<sup>a</sup>**

*Erhaltungstherapie*

Bud + Form (freie Kombination) symptomorientierte Dosisadaptation von Budesonid und Formoterol erlaubt <sup>b</sup>
--

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Formoterol oder SABA
----------------------

### **Vergleich für Fragestellung 2<sup>c</sup>**

*Erhaltungstherapie*

ICS/LABA fix (Flu/Salm oder BDP/Form) symptomorientierte Dosisadaptation der Kombination erlaubt
---

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Formoterol oder SABA
----------------------

a: Fragestellung 1: Bud/Form SMART versus Bud + Form (freie Kombination)

b: Wird Formoterol in der Bedarfstherapie verwendet, ist in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit einer symptomorientierten Dosisadaptation von Budesonid ausreichend

c: Fragestellung 2: Bud/Form SMART versus andere ICS/LABA-Fixkombinationen

BDP: Beclometason; Bud: Budesonid; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; ICS: inhalative Glukokortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SABA: kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy

Abbildung 1: Relevante Vergleiche für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts

## 2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie den oben skizzierten Neuzulassungen bzw. Zulassungserweiterungen für fixe Kombinationspräparate aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten für die Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland. Ziele der vorliegenden Untersuchung waren daher:

### *Fixkombination aus Beclometason und Formoterol*

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol mit der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol mit anderen zugelassenen fixen Kombinationspräparaten aus ICS und LABA

### *Bud/Form SMART*

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der freien Kombination beider Substanzen
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der fixen inhalativen Kombination anderer zugelassener Kombinationspräparate aus ICS und LABA (die relevanten Vergleichsinterventionen werden in Abschnitt 3.2 beschrieben)

Darüber hinaus fand im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Aktualisierung der Bewertung der fixen Kombination aus **Fluticason und Salmeterol** sowie der fixen Kombination aus **Budesonid und Formoterol** (Anwendung außerhalb des SMART-Schemas) statt.

Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung. „Kausal begründet“ meint in diesem Zusammenhang, dass ausreichende Sicherheit besteht, dass beobachtete Effekte allein auf die zu prüfende Intervention zurückgeführt werden können.

Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf

patientenrelevante Endpunkte bezeichnet. Die Beschreibung von Nutzen und Schaden erfolgt dabei immer ausgehend von der zu evaluierenden Intervention.

Nutzen bzw. Schaden wird im Vergleich zu Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung festgestellt. Im Falle eines Vergleichs der zu evaluierenden medizinischen Intervention mit einer anderen eindeutig definierten medizinischen Intervention werden für die vergleichende Bewertung der Nutzen- bzw. Schadenaspekte folgende Begriffe verwendet:

- Nutzenaspekte:
  - Im Falle eines höheren Nutzens wird von „Zusatznutzen“ gesprochen.
  - Im Falle eines geringeren oder vergleichbaren Nutzens wird von einem „geringeren“ bzw. „vergleichbaren Nutzen“ gesprochen.
- Schadenaspekte:
  - Es werden die Begriffe „höherer“, „vergleichbarer“ und „geringerer Schaden“ verwendet; der Begriff „Zusatzschaden“ soll vermieden werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergab sich aus der Fragestellung, dass die zu evaluierenden Interventionen nicht mit einem Placebo oder einer andersartigen Scheinbehandlung, sondern mit eindeutig definierten anderen aktiven Interventionen verglichen werden sollten.

### 3 Projektablauf

#### 3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 06.03.2007 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der ergänzenden Bewertung der fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten beauftragt. Diese Beauftragung war eine Ergänzung zu Auftrag A05-13 und bezog sich auf die während der Bearbeitung von A05-13 erfolgte Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung (siehe Abschnitt 1.2).

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 04.06.2007 wurde am 05.06.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 03.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 31.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 19.11.2007) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 09.06.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 07.07.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 23.07.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wurde. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung wurden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet unter <http://www.iqwig.de/index651.html> bereitgestellt.

### 3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Im Abschlussbericht ergaben sich folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Benennung der methodischen Aspekte, die in die Qualitätsbewertung der Studien eingegangen sind, im Methodenteil des Berichts (im Vorbericht ausschließlich im Ergebnisteil dargestellt)
- Ergänzen von Informationen in Kapitel 4.4.2
- Korrektur der Darstellung der Dosierungen in der Studie Vogelmeier 2005 (Tabelle 9 und Text)
- Korrektur der Angaben zu Inhalatoren in der Studie Kuna 2007 im Text (Kapitel 5.2.1)
- Änderung der Qualitätsbewertung der Studie Papi 2007a, weil der im Vorbericht beschriebene Mangel hinsichtlich der Publikationsqualität durch die Veröffentlichung eines Erratums aufgehoben wurde ([37], siehe Kapitel 5.2.2)
- Ergänzung der Daten zu Exazerbationen für die Bewertung von Bud/Form und Flu/Salm in fester Dosierung um eine zusätzliche Auswertung von Exazerbationen, die zum Besuch der Notaufnahme oder zur Hospitalisierung führten, für die Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 (siehe Kapitel 5.3.3.2)
- Ergänzung der moderat heterogenen Meta-Analyse der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation für den Vergleich von Bud/Form und Flu/Salm in fester Dosierung um die Darstellung eines gemeinsamen Schätzers (siehe Kapitel 4.4.3 und Abbildung 8); Ergänzung der Legenden der Meta-Analysen um einen Verweis auf die Definition von Exazerbation
- Innerhalb des Vergleichs Bud/Form SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation (Studie von Vogelmeier 2005) wurden die Ergebnisse zu schweren Exazerbationen gemäß der Definition der Publikation nicht mehr berücksichtigt. Der Grund dafür ist, dass die Definition außerplanmäßige Arztbesuche, bei denen die Behandlung geändert wird, einschließt. Durch diese Definition einer schweren Exazerbation wird die Flu/Salm Gruppe systematisch benachteiligt, weil ggf. notwendige Dosisanpassungen als Exazerbationen gewertet werden. Dosisanpassungen können in der Studie von Vogelmeier 2005 insbesondere dadurch notwendig werden, dass durch die Einschlusskriterien der Studie ein Teil der Patienten zu Beginn der Studie ggf. unterdosiert war. In der Bud/Form-SMART-Gruppe kann die Dosisanpassung durch die Bedarfsmedikation vorgenommen werden und erhöht damit in dieser Gruppe die Zahl der Exazerbationen in der Auswertung nicht. Auswertungen, in die die außerplanmäßigen Arztbesuche nicht eingingen, wurden dagegen weiter berücksichtigt (siehe Kapitel 5.3.4.2 und 6.8.1).

- Ausschluss der Studie Noonan 2006 aus der Nutzenbewertung, weil die Anwendbarkeit der Daten dieser Studie mit einem in Deutschland nicht zugelassenen Inhalator (Bud/Form MDI) auf Patienten, die mit dem zugelassenen Bud/Form DPI behandelt werden, nicht hinreichend sicher belegt ist (siehe Kapitel 6.3.3)
- Ergänzung der Diskussion des Berichts um verschiedene, in den Stellungnahmen angesprochene Aspekte
- Anpassung des Fazits der Bewertung unter Berücksichtigung der geänderten Datenlage

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

Die Abschnitte 4.1.1 bis 4.1.6 beschreiben die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung von BDP/Form und Bud/Form SMART. Die Kriterien für die Aktualisierung der Bewertung von Bud/Form (Erhaltungstherapie) und Flu/Salm entsprechen denen im Projekt A05-13.

#### **4.1.1 Population**

Aufgrund des Zulassungsstatus wurden für die Untersuchung der fixen Kombination von Beclometason und Formoterol Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Asthma bronchiale einbezogen.

Für die Untersuchung der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der Fixkombination aus Budesonid und Formoterol (Bud/Form SMART) wurden ausschließlich Studien mit Erwachsenen ab 18 Jahren betrachtet.

Eine Einschränkung bezüglich der Pathogenese oder Schwere des Asthmas erfolgte nicht.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

##### **Bewertung der Beclometason/Formoterol-Fixkombination**

Die zu prüfende Intervention war die inhalative Therapie mit der fixen Kombination aus Beclometason und Formoterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe galt die freie Kombination der Einzelkomponenten. Dabei mussten die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosistitration in beiden Gruppen) eingesetzt werden bzw. es musste in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein.

Darüber hinaus wurde die fixe Kombination aus Beclometason und Formoterol direkt mit anderen Fixkombinationen (Bud/Form und Flu/Salm) verglichen. Für den direkten Vergleich der fixen Kombination wurden Studien betrachtet, in denen die Fixkombinationen in beiden Gruppen in vergleichbarer Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosistitration in beiden Gruppen) eingesetzt wurden oder in denen in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich war.

Aufgrund der Ergebnisse der Zusatzfragestellung im Projekt A05-13 wurde der Vergleich zwischen einem Therapieschema mit fester Dosierung und einem Therapieschema mit symptomorientierter Dosisadaptation für unterschiedliche Wirkstoffkombinationen ausgeschlossen.

Die Vergleichbarkeit der Dosierungen innerhalb der verschiedenen Vergleiche wurde auf Basis der Angaben der Fachinformation unter Berücksichtigung der Maximaldosierung und des Asthmaschweregrads geprüft.

Sollten in den jeweiligen Studien weitere antiasthmatische Therapien (z. B. kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten) erlaubt sein, musste diese zusätzliche Therapie in allen Behandlungsgruppen vergleichbar sein. Außerdem mussten die verwendeten Substanzen in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

### **Bewertung von Budesonid/Formoterol SMART**

Die zu prüfende Intervention war die inhalative Therapie der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART, siehe Abbildung 2).

#### **Bud/Form SMART**

*Erhaltungstherapie*

*Bedarfstherapie (per definitionem  
symptomorientierte Dosisadaptation)*



Charakteristikum der Therapie: symptomorientierte Dosisadaptation für ICS (Budesonid) und LABA (Formoterol)

Bud: Budesonid; Form: Formoterol; ICS: inhalative Glukokortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SMART: Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy

Abbildung 2: Zu prüfende Intervention bei der Bewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts

Als Kontrollgruppe für den Vergleich von Bud/Form SMART mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol galt der Einsatz von Budesonid und Formoterol in getrennten Inhalatoren in der Erhaltungstherapie mit der Verwendung von Formoterol oder kurz wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (SABA) in der Bedarfstherapie. In der Erhaltungstherapie musste dabei eine symptomorientierte Dosisadaptation von Budesonid und Formoterol erlaubt sein. Wurde Formoterol in der Bedarfstherapie eingesetzt, war in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit der symptomorientierten Dosisadaptation von Budesonid ausreichend (siehe Abbildung 3).

**Vergleich für Fragestellung 1: Bud/Form SMART versus Bud + Form (freie Kombination)**

*Erhaltungstherapie*

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Bud + Form (freie Kombination) symptomorientierte Dosisadaptation von Budesonid und Formoterol erlaubt <sup>a</sup>	Formoterol oder SABA
--	----------------------

a: Wurde Formoterol in der Bedarfstherapie verwendet, war in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit einer symptomorientierten Dosisadaptation von Budesonid ausreichend

Bud: Budesonid; Form: Formoterol; SABA: kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SMART: Symbicort<sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy

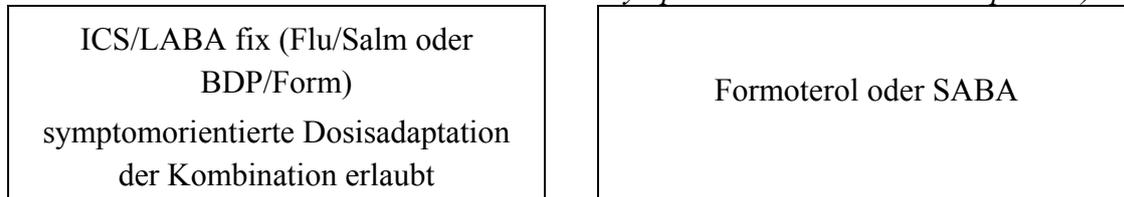
Abbildung 3: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol)

Als Kontrollgruppe für den Vergleich von Bud/Form SMART mit anderen ICS/LABA-Fixkombinationen galt der Einsatz von BDP/Form oder Flu/Salm in der Erhaltungstherapie mit der Verwendung von Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie. In der Erhaltungstherapie musste eine symptomorientierte Dosisadaptation der Fixkombinationen erlaubt sein (siehe Abbildung 4).

## Vergleich für Fragestellung 2: Bud/Form SMART versus andere ICS/LABA-Fixkombinationen

*Erhaltungstherapie*

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*



BDP: Beclometason; Bud: Budesonid; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; ICS: inhalative Glukokortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SABA: kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort<sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy

Abbildung 4: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit anderen Fixkombinationen)

Für die Nutzenbewertung der Fixkombinationen wurden in der Interventions- und Kontrollgruppe alle in Deutschland zugelassenen Inhalationssysteme betrachtet. Der Einfluss verschiedener Inhalationssysteme sollte ggf. evaluiert werden.

### 4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome
- Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Krankenhausaufnahmen und/oder ambulante ärztliche Behandlungen
- Häufigkeit und/oder Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Aktivitäten des täglichen Lebens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- körperliche Belastbarkeit
- asthmabedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität
- Therapiezufriedenheit

### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von RCT möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht sind deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeflossen.

### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Da es sich beim Asthma bronchiale um eine chronische Erkrankung handelt, werden die Patienten in der Regel über lange Zeit medikamentös behandelt. Dementsprechend sollte insbesondere auch der Langzeitnutzen der angesprochenen fixen Kombinationsbehandlungen untersucht werden. Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen und den Einfluss etwaiger Gewöhnungseffekte sicher beurteilen zu können, wurden nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- bzw. Beobachtungsdauer von 3 Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Bewertung der BPD/Form-Fixkombination bzw. des Bud/Form SMART-Schemas wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

##### Einschlusskriterien

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 4.1.1 beschrieben)		
E 2a	Intervention (wie unter 4.1.2 definiert): inhalative fixe Kombinationstherapie von Beclometason und Formoterol	E 2b	Intervention (wie unter 4.1.2 definiert): inhalative fixe Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART)
E 3a	Kontrollinterventionen (wie unter 4.1.2 definiert): <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhalative freie Kombinationstherapie mit Beclometason und Formoterol</li> <li>• andere zugelassene fixe Kombinationspräparate aus ICS und LABA</li> </ul>	E 3b	Kontrollinterventionen (wie unter 4.1.2 definiert): <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhalative freie Kombinationstherapie mit Budesonid und Formoterol in der Erhaltungstherapie (symptomorientierte Dosisadaptation erlaubt) und Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie</li> <li>• andere inhalative fixe Kombinationstherapie aus ICS und LABA in der Erhaltungstherapie (symptomorientierte Dosisadaptation erlaubt) und Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie</li> </ul>
E 4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 3 Monate (12 Wochen)		
E 5	Studiendesign: RCT		
E 6	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstract dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht		

**Ausschlusskriterien:**

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese nicht zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studie liefern
A 2	Studien, die keine aus den unter 4.1.3 genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
A 3	Keine Vollpublikation vorhanden <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die bezüglich der Studiendaten nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die bezüglich der Studiendaten nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht	

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für Studien für die Recherche zur Aktualisierung der Bewertung von Bud/Form (Erhaltungstherapie) und Flu/Salm entsprachen denen in A05-13 [36].

**4.2 Informationsbeschaffung**

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale mit fixen Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten wesentliche Informationen liefern.

Die Recherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
Hersteller	Anfrage an die Hersteller entsprechender Kombinationspräparate bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden</li> <li>• der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu</li> </ul>
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifizierung relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane Datenbanken (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA) Database) und Suche in den Literaturverzeichnissen solcher Berichte,</li> <li>• Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA</li> <li>• Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar</li> <li>• ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften</li> <li>• ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

#### 4.2.1 Literaturrecherche

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche nach Studien für die neu zu bewertenden Kombinationen BDP/Form und Bud/Form SMART sowie für die Aktualisierung der Bewertung von Bud/Form (Erhaltungstherapie) und Flu/Salm erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 05.06.2007 (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Datenbanken)
- Nachrecherche am 20.11.2007 (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Datenbanken)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

#### 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Ziel des IQWiG ist es, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen. Deshalb wurden zusätzlich zur Suche in bibliographischen Datenbanken folgende Schritte zur Identifizierung publizierter und unpublizierter Studien unternommen:

- Anfrage bei Herstellern von in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen von ICS und LABA
  - Asche Chiesi GmbH, Hamburg, Deutschland
  - AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland
  - GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland
  - Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland
  - Schwarz Pharma Deutschland GmbH, Monheim, Deutschland

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [39].

- Suche nach Berichten über abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie – soweit vorhanden – in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Fixkombinationen von ICS und LABA
  - <http://www.clinicalstudyresults.org> (letzter Zugriff am 15.02.2008)
  - <http://www.clinicaltrials.gov> (letzter Zugriff am 15.02.2008)
  - <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com> (letzter Zugriff am 18.04.2008)
  - <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> (letzter Zugriff am 23.04.2008)
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.ema.eu.int>, letzter Zugriff am 15.02.2008) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, letzter Zugriff am 15.02.2008)

### 4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

*Selektion relevanter Publikationen aus den in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Zitaten*

Die Suchergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken wurden zunächst in einer Datenbank zusammengeführt. Nach Duplikatbereinigung erfolgte die Selektion relevanter Publikationen. Die Selektion wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

#### 1. Dokumente zum Thema

Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Asthma bronchiale
- b) Studie mit ICS/LABA-Fixkombination
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

#### 2. systematische Übersichten/HTA-Berichte zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine systematischen Reviews zur vorliegenden Fragestellung sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden dann die Studien selektiert, die die Ein-/Ausschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe Kapitel 4.1.6).

Im 1. Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle gemäß den minimalen Einschlusskriterien sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im 2. Selektionsschritt wurden ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die unter Berücksichtigung der Ein-/Ausschlusskriterien sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Alle verbleibenden Dokumente wurden im 3. Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien sowie innerhalb der Dokumente zum Thema dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Publikationen zugeordnet (siehe Anhang B).

#### *Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen*

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren potenziell relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

#### *Suche in Herstellerunterlagen, Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden*

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den im Kapitel 4.2.2 beschriebenen Quellen erfolgte durch einen Reviewer.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Für industriegesponserte Studien wurden die Sponsoren der Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten. Voraussetzung für die Aufnahme von Informationen und Daten in die Bewertung waren der Abschluss und die Erfüllung der Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung [39].

Für nicht industriegesponserte Studien war vorgesehen, die Autoren der Publikationen der Studien zu kontaktieren.

#### 4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung bezog.

Aus der Anhörung gingen folgende Informationen in die Nutzenbewertung ein:

- eine Auswertung der Exazerbationen, die zum Besuch der Notaufnahme oder zur Hospitalisierung führten, für die Studie SAM40040 2004/Dahl 2006

#### 4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

##### *Datenextraktion*

Die Extraktion der Daten wurde mithilfe von Evidenztabelle vorgenommen. Ein Reviewer extrahierte die Informationen und Daten in die Tabellen, ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Definition und Umsetzung der Intention-to-Treat (ITT)-Analyse
- Beschreibung der Studienabbrecher

### *Überprüfung der Datenkonsistenz*

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Kapiteln 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Informationsbeschaffung zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

### *Bewertung der Studien- und Publikationsqualität*

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“) durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

## **4.4 Informationssynthese und -analyse**

### **4.4.1 Charakterisierung der Studien**

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurde die antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien, d. h. die Testintervention und die Vergleichsintervention, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in-Phase und ggf. weitere antiasthmatische Behandlungen während der Studie, z. B. Bedarfsmedikation, dargestellt. Die

Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der asthmatischen Erkrankung (FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

#### 4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

<b>Zielgröße</b>	<b>Operationalisierung in den eingeschlossenen Studien</b>
Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Asthma-Symptom-Score</i></li> <li>• <i>symptomfreie Tage und Nächte</i></li> <li>• <i>nächtliches Erwachen</i></li> <li>• <i>Schlaf-Score</i></li> <li>• <i>ergänzend:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Gebrauch von Bedarfsmedikation</i></li> <li>○ <i>Asthma-Kontrolle (u. a. ACQ)</i></li> </ul> </li> </ul>
Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen / Asthma-Attacken</i></li> </ul>
Krankenhausaufnahmen und/oder ambulante ärztliche Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Krankenhausaufnahmen</i></li> <li>• <i>Besuche der Notaufnahme</i></li> <li>• <i>ambulante Konsultationen</i></li> </ul>
Häufigkeit und / oder Schwere der Arzneimittelnebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i></li> <li>• <i>häufige unerwünschte Ereignisse</i></li> <li>• <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></li> <li>• <i>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></li> </ul>
Aktivitäten des täglichen Lebens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patientenfragebogen zum Einfluss von Asthma auf tägliche Aktivitäten</i></li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen</i></li> </ul>
körperliche Belastbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>keine relevanten Daten verfügbar</i></li> </ul>
asthmabedingte Letalität und / oder Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>keine relevanten Daten verfügbar</i></li> </ul>
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patientenfragebogen zur Zufriedenheit mit der Medikation</i></li> </ul>
ACQ: Asthma Control Questionnaire	

### 4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen. Die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedurfte einer Begründung.

Bei einer der 3 durchgeführten Meta-Analysen wiesen die Effekte der Einzelstudien zum einen eine hohe quantitative Heterogenität ( $I^2 = 80\%$ ) auf, zum anderen waren diese unterschiedlich gerichtet (siehe Abbildung 9). Daher wurde dort auf die Berechnung und Darstellung eines gemeinsamen Schätzers verzichtet.

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem Odds Ratio durchgeführt.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

### 4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass aufgrund der heterogenen Studiendesigns Meta-Analysen bis auf eine Ausnahme (Exazerbationen für den Vergleich Bud/Form vs. Flu/Salm) nicht sinnvoll waren. In die wenigen Meta-Analysen wurden jeweils nur 2 Studien aufgenommen. In der Folge wurden auch keine Sensitivitätsanalysen vorgenommen.

Auch außerhalb von Meta-Analysen ergab sich im Rahmen des Projekts keine Notwendigkeit einer Sensitivitätsanalyse.

#### 4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter (Heranwachsende [12 bis 17 Jahre] bzw. Erwachsene [ $\geq 18$  Jahre])
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Kortikosteroiddosis

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität ( $I^2$ -Wert  $\geq 50$  %) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden. In dem Fall, in dem  $I^2$  in der vorliegenden Nutzenbewertung über 50 % lag, gingen nur 2 Studien in die Meta-Analyse ein, sodass weitere Subgruppenanalysen innerhalb dieses Studienpools nicht sinnvoll waren.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben den Studien zu Heranwachsenden/Erwachsenen 2 Studien mit Kindern identifiziert, die jeweils separat präsentiert und besprochen wurden. Auswertungen, die eine Analyse der anderen Subgruppen erlaubt hätten, lagen nicht vor.

### 4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

#### 4.5.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan

Durch das Stellungnahmeverfahren zum vorläufigen Berichtsplan (Version 0.1) ergaben sich folgende Änderungen am Berichtsplan:

- Spezifizierung der symptomorientierten Dosisadaptation innerhalb der Bewertung von Bud/Form SMART als **kurzfristige** symptomorientierte Dosisadaptation
- Spezifizierung, dass die Vergleichbarkeit der Dosierung der zu prüfenden Intervention und der Vergleichsbehandlung auf Basis der Fachinformation der Präparate unter Berücksichtigung der Maximaldosierung und des Asthmaschweregrads geprüft wird
- Spezifizierung des Vorgehens bei der Aktualisierung der Bewertung aus A05-13

#### **4.5.2 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

Im Lauf der Erstellung des Vorberichts ergaben sich folgende Spezifizierungen bzw. Änderungen des im Berichtsplan beschriebenen Vorgehens:

- die Einschlusskriterien E2a und E2b wurden durch einen Verweis auf Kapitel 4.1.2, in dem die Intervention näher beschrieben wurde, weiter spezifiziert
- die Quelle für systematische Übersichten wurde dahin gehend korrigiert, dass die Recherche nicht in der Cochrane Datenbank CENTRAL, sondern in CDSR durchgeführt wurde
- die Suche in Studienregistern schloss nicht nur Studienregister der Hersteller, sondern auch allgemeine Studienregister ein

#### **4.5.3 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts**

Nach Veröffentlichung des Vorberichts ergaben sich keine weiteren methodischen Änderungen.

#### **4.6 Aktualisierung der Bewertung der Fixkombinationen aus Budesonid und Formoterol (als Erhaltungstherapie) und aus Fluticason und Salmeterol**

Die Bewertung von Bud/Form (Erhaltungstherapie) und Flu/Salm wurde aktualisiert, indem eine erneute Informationsbeschaffung durchgeführt wurde und die neu identifizierten Studien zusätzlich zu den bereits in A05-13 eingegangenen Studien dargestellt und bewertet wurden. Um dem Leser des Berichts den Gesamtüberblick über die vorhandenen Daten zu geben, werden im vorliegenden Bericht neben den neu recherchierten Studien auch die bereits im Bericht zu A05-13 dargestellten Ergebnisse gezeigt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

#### 5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken wurde für alle Fragestellungen des Projekts gemeinsam vorgenommen (Erstrecherche am 05.06.2007, Nachrecherche am 20.11.2007). Das Screening der Treffer der Recherche wurde dann jedoch getrennt für die neuen Fragestellungen aus A07-01 (Abbildung 5) und für die Aktualisierung der Fragestellungen aus Projekt A05-13 (Abbildung 6) durchgeführt und dokumentiert (siehe Kapitel 2). Dabei wurde für die Fragestellungen aus A05-13 das gesamte Rechercheergebnis noch einmal gescreent, nicht nur der Zeitraum nach der letzten Recherche in A05-13.

Ergänzend zu den in diesem Abschnitt gezeigten zusammenfassenden Darstellungen des Screening-Ergebnisses liegen in Anhang B Flow-Charts mit detaillierten Angaben zu Screening-Ergebnissen für das Titel-/Abstract-Screening und das Volltext-Screening vor. Die Suchstrategien für die Suche in den bibliographischen Datenbanken sind in Anhang A aufgeführt.

#### *Literaturrecherche zu neuen Fragestellungen aus A07-01*

Die neuen Fragestellungen im Projekt A07-01 betrafen die Bewertung von Bud/Form SMART und von BDP/Form (siehe Kapitel 2).

Nach Ausschluss von 531 Duplikaten ergaben sich insgesamt 1 287 Treffer. Bei den 1 287 Treffern handelte es sich in 530 (41 %) Fällen um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit ICS/LABA-Fixkombinationen mit Patienten mit Asthma bronchiale), 719 (56 %) der 1 287 Treffer waren nicht themenrelevant, 3 Treffer (0,2 %) waren systematische Übersichten/HTA-Berichte zum Thema. Das Rechercheergebnis enthielt zudem 35 Treffer aus Studienregistern. Diese Treffer wurden beim Screening nicht betrachtet, da zusätzlich zur Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt wurde (siehe Kapitel 5.1.2).

Von den 530 Dokumenten zum Thema waren 525 Zitate (41 % der Gesamttreffer) nicht für Bewertung relevant, weil sie die vollständigen Ein-/Ausschlusskriterien der Bewertung nicht erfüllten. Hauptausschlussgründe waren die Betrachtung einer ICS/LABA-Fixkombination, die nicht Gegenstand der Untersuchung innerhalb der neuen Fragestellungen von A07-01 war, oder das Fehlen einer Vollpublikation, die eine Bewertung der beschriebenen Studie erlaubt hätte.

In der bibliographischen Literaturrecherche wurden 5 Publikationen zu 3 Studien, die für die Bewertung von Bud/Form SMART bzw. BDP/Form relevant waren, identifiziert.

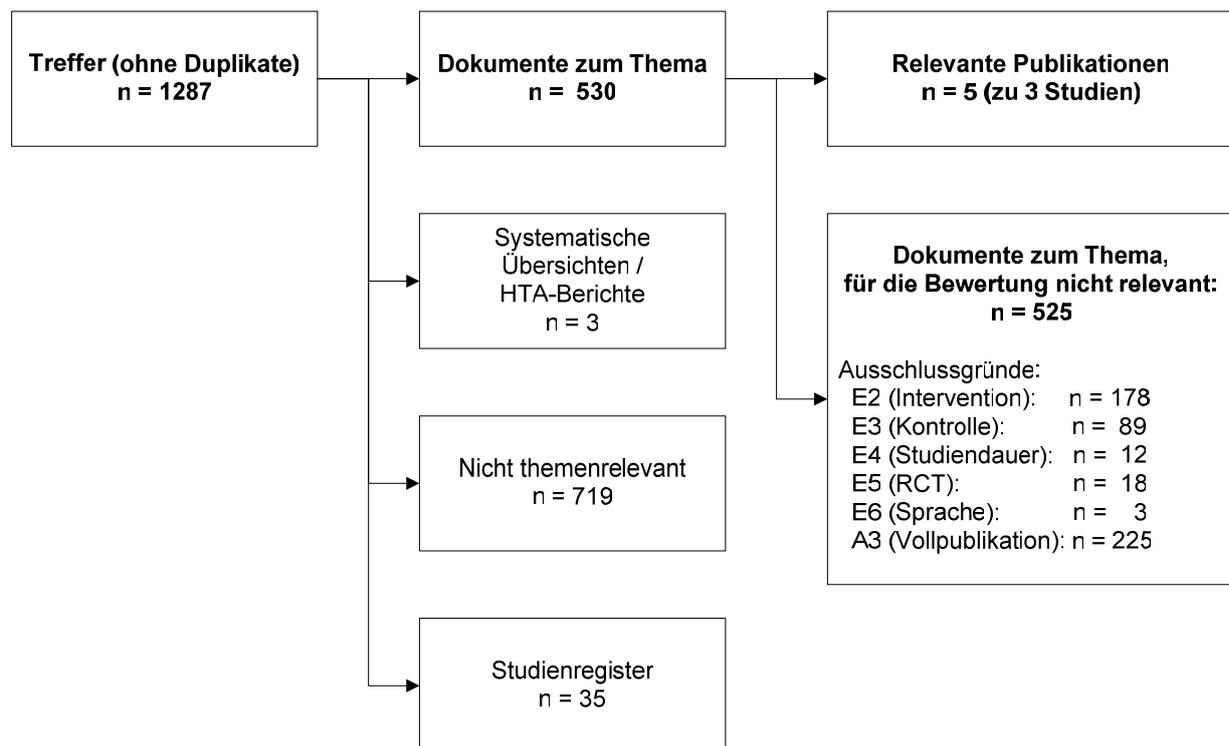


Abbildung 5: Zusammenfassung des Selektionsprozesses in bibliographischen Datenbanken, neue Fragestellungen aus A07-01 (Bewertung von Bud/Form SMART und BDP/Form)

### *Literaturrecherche zur Aktualisierung von A05-13*

Innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung sollte über die Betrachtung der neuen Fragestellungen hinaus eine Aktualisierung der Fragestellungen aus Projekt A05-13 vorgenommen werden (siehe Kapitel 2). Abbildung 6 fasst dementsprechend den Selektionsprozess für Studien zur Bewertung der Bud/Form-Fixkombination (außerhalb des SMART-Schemas) und der Flu/Salm-Fixkombination zusammen.

Die Recherche ergab nach Ausschluss von 531 Duplikaten 1 287 Treffer. Von den 1 287 Treffern handelte es sich bei 530 (41 %) um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit ICS/LABA-Fixkombinationen mit Patienten mit Asthma bronchiale), 716 der 1 287 Treffer waren nicht themenrelevant (56 %), 6 Treffer (0,5 %) waren systematische Übersichten/HTA-Berichte zum Thema. Das Rechercheergebnis enthielt 35 Treffer aus Studienregistern. Diese Treffer wurden beim Screening nicht betrachtet, da zusätzlich zur Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt wurde (siehe Kapitel 5.1.2).

Von den 530 Dokumenten zum Thema waren 516 Zitate (40 % der Gesamttreffer) nicht für die Bewertung relevant, weil sie die vollständigen Ein-/Ausschlusskriterien der Bewertung

nicht erfüllten. Hauptausschlussgründe waren für die Fragestellung ungeeignete Kontrollinterventionen oder das Fehlen einer Vollpublikation, die eine Bewertung der beschriebenen Studie erlaubt hätte.

Die Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken ergab 14 Publikationen zu 12 Studien, die für die Bewertung der Bud/Form-Fixkombination (außerhalb des SMART-Schemas) oder der Flu/Salm-Fixkombination relevant waren. Neun der Studien waren bereits im Projekt A05-13 enthalten, 3 wurden damit in der Recherche zur Aktualisierung neu identifiziert. Von diesen 3 Studien war 1 in der Nutzenbewertung A05-13 bereits als unveröffentlichte Studien enthalten (Studie SAM40040).

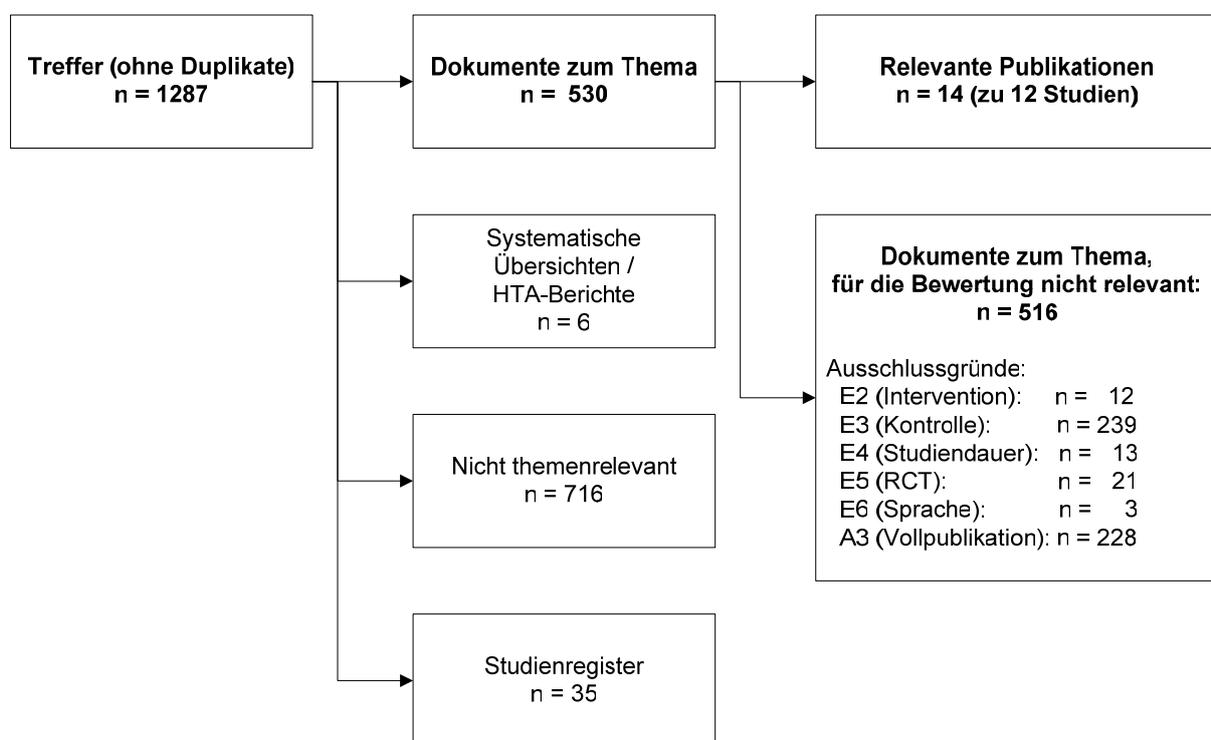


Abbildung 6: Zusammenfassung des Selektionsprozesses in bibliographischen Datenbanken, Fragestellungen aus A05-13

(Ein-/Ausschlusskriterien siehe [36]; Bewertung von Bud/Form [außerhalb des SMART-Schemas] und Flu/Salm)

Anhang B enthält die Listen der identifizierten systematischen Übersichten/HTA-Berichte. In Anhang C-1 (neue Fragestellungen in A07-01) und Anhang C-2 (Aktualisierung der Fragestellungen aus A05-13) sind die Dokumente zum Thema aufgeführt, die nicht für die Bewertung relevant sind, unterteilt nach dem jeweiligen Grund für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung.

#### *Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen*

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurden insgesamt 6 systematische Übersichten/HTA-Berichte zum Thema identifiziert (6 für die Fragestellungen aus A05-13, 3 davon waren auch für die neuen Fragestellungen aus A07-01 relevant; siehe Anhang C-3). In diesen Arbeiten fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche, durch die Suche nach Primärpublikationen nicht identifizierte Studien.

Der Gesamtstudienpool der vorliegenden Bewertung wird in Kapitel 5.1.6 vorgestellt.

### 5.1.2 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken hinaus wurde in über das Internet verfügbaren allgemeinen Studienregistern sowie in Studienregistern der Hersteller von ICS/LABA-Fixkombinationen nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht.

#### *clinicalstudyresults.org*

Die Recherche im Register ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>, letzter Zugriff am 15.02.2008) ergab ausschließlich Hinweise auf von AstraZeneca und GlaxoSmithKline (GSK) gesponserte Studien. Das Screening nach potenziell relevanten Studien dieser Hersteller wurde primär auf Basis des Studienregisters von AstraZeneca und GSK vorgenommen (siehe unten). Die in *clinicalstudyresults.org* gelisteten Studien der Hersteller waren jeweils in den firmenspezifischen Ergebnisregistern enthalten.

#### *clinicaltrials.gov*

Die Suche im Register ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>, letzter Zugriff am 15.02.2008) ergab ebenfalls eine Reihe von Studien von AstraZeneca und GSK. Die Studien dieser Unternehmen wurden primär auf Basis der firmenspezifischen Studienregister gescreent (siehe unten). Studien, die nicht in den Ergebnisregistern der Unternehmen aufgelistet waren, wurden anhand der in *clinicaltrials.gov* enthaltenen Informationen gescreent. Keine der nicht in den Firmenregistern enthaltenen Studien war für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

In ClinicalTrials.gov wurden über Studien von AstraZeneca und GSK hinaus folgende relevante Studien für die Bewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen identifiziert:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
MC/PR/033011/002/03 NCT00413387	Vollpublikation: Papi 2007a [40]
MC/PR/033011/001/03 NCT00394368	Vollpublikation: Papi 2007b [41]

Beide Studien wurden auch durch die Recherche in bibliographischen Datenbanken identifiziert.

#### *Firmenspezifische Studienergebnisregister*

Von den Herstellern der ICS/LABA-Fixkombinationen führten zum Zeitpunkt der Recherche die Firmen AstraZeneca und GSK ein firmenspezifisches Studienregister mit Ergebnissen abgeschlossener Studien. Die Firmen Asche Chiesi, Janssen Cilag und Schwarz Pharma hatten zum Zeitpunkt der Recherche kein eigenes Studienregister.

Die Recherche in der Studienergebnisdatenbank von AstraZeneca ergab folgende Studien, die potenziell den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com>, letzter Zugriff am 18.04.2008):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SD-039-0349 [42]	Vollpublikation: Zetterström 2001 [43]
SD-039-0664 [44]	Vollpublikation: Rosenhall 2002 [45]
SD-039-0664(B) [46]	Vollpublikation: Rosenhall 2003a und b [47,48]
SD-039-0686 [49]	Vollpublikation: Aalbers 2004 [50]
SD-039-0688 [51]	Vollpublikation: Pohunek 2006 [52]
SD-039-0689 [53]	Vollpublikation: Jenkins 2006 [54]
SD-039-0691 [55]	Vollpublikation: Vogelmeier 2005, Johansson 2006, Miller 2007 [56-58]
SD-039-0717 [59]	Vollpublikation: Noonan 2006 [60]
SD-039-0735 [61]	Vollpublikation: Kuna 2007, Price 2007 [62,63]
D5896C00005 [64]	Abstractpublikationen: Busse 2007, Somerville 2007 [65,66]

Die Studien mit Vollpublikationen, die alle auch in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert wurden, konnten auf Basis der Informationen in den Publikationen ergänzt durch Angaben aus den Studienergebnisregisterberichten in die Bewertung eingeschlossen werden.

In den Studien Noonan 2006 und D5896C00005 wurde Bud/Form im MDI eingesetzt. Obwohl die Fixkombination in diesem Inhalator in Deutschland nicht zugelassen ist, wurde für die Erarbeitung des Vorberichts zunächst davon ausgegangen, dass die Ergebnisse dieser Studien auf Patienten, die mit dem in Deutschland zugelassenen Bud/Form DPI behandelt werden, anwendbar sind. Nach erneuter Bewertung der verfügbaren Studien zum Vergleich von Bud/Form MDI und DPI im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde diese Einschätzung revidiert (siehe Kapitel 6.3.3). Die Studie Noonan 2006 wurde deshalb nicht mehr in die Nutzenbewertung einbezogen.

Für die Studie mit der Studiennummer D5896C00005 war zum Zeitpunkt der Recherche und der Erstellung des Vorberichts keine Vollpublikation verfügbar. Neben dem Registerbericht wurden ausschließlich Abstractpublikationen genannt. Die verfügbaren Informationen über diese Studie ließen vermuten, dass die Studie für die Bewertung relevant war, eine

abschließende Entscheidung über den Einschluss war aber aus den vorliegenden Dokumenten nicht möglich. Da die Firma AstraZeneca nicht bereit war, die Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung zu unterzeichnen und so die Nutzenbewertung mit bislang unveröffentlichten Informationen zu unterstützen, konnte zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts nicht abschließend über die Relevanz der Studie entschieden werden. Nach erneuter Betrachtung der Daten zur Anwendbarkeit von Studien mit Bud/Form MDI und der Entscheidung, Studien mit Bud/Form MDI als nicht anwendbar einzustufen und diese deshalb nicht in die Nutzenbewertung aufzunehmen (s. o.), war die Studie für den vorliegenden Bericht nicht mehr relevant (siehe Kapitel 5.1.4).

In der Studienergebnisdatenbank von GSK wurden folgende potenziell relevante Studien identifiziert (<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, letzter Zugriff am 23.04.2008):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017 [67]	Vollpublikation: Bateman 1998 [68]
SFCB3018 [69]	Vollpublikation: Chapman 1999 [70]
SFCB3019 [71]	Vollpublikation: Aubier 1999 [72]
SFCB3020 [73]	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [74]
SFCF4001 [75]	unpubliziert
SAM30003 [76]	Posterpublikation 2002: Autor nicht benannt
SAM40040 [77]	Vollpublikation: Dahl 2006 [78]
SAM40048 [79]	unpubliziert

Die Studien SFCB3017 bis 3020 sowie SAM40040 und SAM40048 konnten auf Basis der Information in den Berichten der Studienergebnisdatenbank und ggf. der dazu veröffentlichten Publikation als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Für die Studien SFCF4001 und SAM30003 reichte die Information in den Berichten der Datenbank dazu nicht aus, deshalb wurden auf Basis der bestehenden Vereinbarung zur Übermittlung von Daten für diese Studien die vollständigen Studienberichte bei GSK angefragt. GSK stellte die Studienberichte zur Verfügung [80-82]. SFCF4001 und SAM30003 wurden auf Basis der Studienberichte aus der Bewertung ausgeschlossen (Anhang B-1). Studie SFCF4001 wurde ausgeschlossen, weil die Patienten in der Gruppe mit der freien Kombination von LABA und ICS nicht alle auf Fluticason/Salmeterol umgestellt wurden, sondern die Vorbehandlung mit verschiedenen ICS und LABA fortführten (Einschlusskriterium E 3b der Bewertung A05-13 verletzt). Studie SAM30003 wurde ebenfalls wegen der Verletzung von Einschlusskriterium E 3b (aus A05-13) ausgeschlossen. In dieser Studie wurden in beiden Gruppen 2 verschiedene Dosierungen eingesetzt (Flu/Salm 50/250 und 50/500). Der Anteil der Patienten mit der hohen Dosierung war unter der Fixkombination geringfügig höher (59 %) als unter der freien

Kombination (54 %). Die Auswertung wurde nicht stratifiziert nach Dosierung, sondern ausschließlich gepoolt durchgeführt. Für die patientenrelevanten Endpunkte lagen keine Interaktionstests vor, die den Einfluss der Dosierung auf das Ergebnis überprüft hätten.

Das weitere Vorgehen bezüglich der im Studienergebnisregister identifizierten Studien wird in Kapitel 5.1.4 (Anfrage an Hersteller) beschrieben. Die Daten aus Studienregisterberichten werden im Bericht gesondert gekennzeichnet (kursive Darstellung in den Tabellen).

### 5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Eine Suche auf der EMEA-Internetseite (<http://www.emea.eu.int>, letzter Zugriff 15.02.2008) ergab keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für eine der in dieser Nutzenbewertung untersuchten Fixkombinationen.

Unter <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff am 15.02.2008) fanden sich Medical und Statistical Reviews des Zulassungsantrags für die Fixkombination Fluticason/Salmeterol der Firma GSK [83,84]. In folgendem Dokument wurden Hinweise auf Studien gefunden, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen:

- FDA Application No. 21-077 (Salmeterol xinafoate/Fluticasone propionate): Medical Review (vom 24.01.2000)

Dabei handelte es sich um Studien, die bereits in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert wurden:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017	Vollpublikation: Bateman 1998 [68]
SFCB3018	Vollpublikation: Chapman 1999 [70]
SFCB3019	Vollpublikation: Aubier 1999 [72]
SFCB3020	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [74]

Das Statistical Review dieses Zulassungsantrags (Datum: 20.01.2000) sowie ein Medical Review zusätzlicher Sicherheitsdaten (Datum: 23.08.2000) enthielten keine Informationen über Studien, die gemäß den für die vorliegende Bewertung gültigen Ein-/Ausschlusskriterien einzuschließen gewesen wären.

Für die Fixkombination Budesonid/Formoterol der Firma AstraZeneca sowie für die Fixkombination Beclometason/Formoterol der Firma Asche Chiesi lagen auf der Internetseite der FDA keine Zulassungsunterlagen vor.

#### 5.1.4 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen aus LABA und ICS angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer 1. Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht).

Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen. Der Abschluss dieser Vereinbarung ist die Voraussetzung für die Verwendung von bislang unveröffentlichten Daten in der Nutzenbewertung, weil diese Vereinbarung die Veröffentlichung der Daten, die in die Nutzenbewertung einfließen, im Bericht des IQWiG ermöglicht. Diese Veröffentlichung ist notwendig, um die Transparenz der Bewertung des IQWiG zu gewährleisten.

*Asche Chiesi GmbH, Hamburg, Deutschland*

Im Juni 2007 wurde Asche Chiesi um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen und um eine vollständige Übersicht der Studien zu Beclometason/Formoterol gebeten. Asche Chiesi stimmte dem Abschluss der Vereinbarung zu und übersandte nach deren Unterzeichnung im Juli 2007 die angefragten Dokumente (Clinical Overview des Zulassungsdossiers, Studienlisten für Studien, die nicht im Zulassungsdossier beschrieben werden).

Aus den Studienübersichten wurden 2 Studien identifiziert, die den Ein-/Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprachen:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
MC/PR/033011/002/03 (ICAT-SY)	Vollpublikation: Papi 2007a [40]
MC/PR/033011/001/03 (ICAT-SE)	Vollpublikation: Papi 2007b [41]

Beide Studie waren veröffentlicht und wurden auch in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert. Da aus den Publikationen der Studien Fragen offenblieben, wurden die vollständigen Studienberichte beider Studien bei Asche Chiesi angefragt. Die Berichte wurden durch Asche Chiesi übermittelt, sodass bislang unpublizierte Information in die vorliegende Nutzenbewertung einfließen konnte [85,86].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Asche Chiesi dem IQWiG alle angefragten Informationen zur Verfügung gestellt hat.

*AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland*

Nach einer ersten Bitte um Unterlagen zu Studien mit der Fixkombination Budesonid/Formoterol im Rahmen des Projekts A05-13 im April 2005 stellte AstraZeneca im August 2005 eine Liste der aus Sicht von AstraZeneca relevanten, veröffentlichten Studien zur Verfügung.

Im Dezember 2005 wurde AstraZeneca um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen und um eine vollständige Übersicht der (veröffentlichten und unveröffentlichten) Studien zu Budesonid/Formoterol gemäß Stufe 1 der Vereinbarung gebeten. Nach wiederholter Diskussion der abzuschließenden Vereinbarung mit dem IQWiG teilte AstraZeneca im März 2006 mit, die Vereinbarung nicht abschließen zu wollen, da alle für die Bewertung relevanten Informationen veröffentlicht seien und der Abschluss der Vereinbarung deshalb nicht notwendig sei. In der Folge wurden auch die in der Vereinbarung aufgeführten Dokumente zur vollständigen Übersicht der mit Budesonid/Formoterol durchgeführten Studien nicht an das IQWiG übermittelt. Da die Grundlage für die Vewendung der Unterlagen nicht gegeben war, arbeitete das IQWiG auch nicht mit den im August 2005 übersandten Unterlagen.

Die im vorliegenden Bericht beschriebene Recherche zur Aktualisierung der Fragestellungen aus A05-13 ergab, dass entgegen den Angaben von AstraZeneca im März 2006 nicht alle zu diesem Zeitpunkt verfügbaren relevanten Studien veröffentlicht waren. Aus dem Studienergebnisregister von AstraZeneca wurde ersichtlich, dass 2 Studien, die in der Recherche zur Aktualisierung von A05-13 identifiziert wurden, im März 2006 bereits abgeschlossen und intern berichtet waren. Es handelte sich dabei um folgende Studien:

<i>Publikation</i>	<i>Studiennummer</i>	<i>Ende der Studie (letzte Visite des letzten Patienten)</i>	<i>Datum des Registerberichts</i>
Pohunek 2006 [52], erschienen September 2006	SD-039-0688	10.03.2003	01.12.2003 [51]
Kuna 2007 [62], erschienen Mai 2007	SD-039-0735	11.03.2005	27.06.2005 [61]

Im Juni 2007 wurde eine erneute Anfrage an AstraZeneca mit der Bitte um Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen im Rahmen des Projekts A07-01 gerichtet. Mit Schreiben vom 09.07.2007 teilte AstraZeneca mit, dass das Unternehmen angesichts des zu diesem Zeitpunkt bestehenden Standes des

Ergänzungsauftrags A07-01 keine Möglichkeit sehe, die Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen zu unterzeichnen. Da ohne den Abschluss der Vereinbarung keine geregelte Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen möglich ist, wurde wiederum keine vollständige Übersicht der Studien mit der Bud/Form-Fixkombination von AstraZeneca übermittelt und es wurden in der Folge keine weiteren Anfragen an AstraZeneca gerichtet.

Die Recherche hat neben den oben beschriebenen Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, 2 weitere potenziell relevante Studien identifiziert. Eine dieser Studien (Noonan 2006) war ebenfalls im März 2006 bereits abgeschlossen, aber nicht veröffentlicht. Für eine weitere Studie (D5896C00005) lag bis zum Datum der Recherche für die vorliegende Nutzenbewertung keine Vollpublikation vor:

<i>Publikation</i>	<i>Studiennummer</i>	<i>Ende der Studie (letzte Visite des letzten Patienten)</i>	<i>Datum des Registerberichts</i>
Noonan 2006 [60], erschienen 4. Quartal 2006	SD-039-0717	29.01.2004	16.12.2004 [59]
Bis zum Zeitpunkt der Recherche (20.11.2007) keine Vollpublikation identifiziert, im Registerbericht 2 Abstracts genannt [65,66], Publikation Busse 2008 [87] im Mai 2008 veröffentlicht	D5896C00005	05.01.2005	23.05.2006 [64]

Diese Studien waren ebenfalls potenziell relevant für die Nutzenbewertung. Sie wurden zwar mit einem in Deutschland nicht zugelassenen Inhalator (MDI) durchgeführt, es gab aber Studien, die eine Anwendbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt wurden, nahelegten (siehe Kapitel 6.3.3). Die als Vollpublikation verfügbare Studie von Noonan 2006 wurde deshalb für den Vorbericht noch in die Bewertung eingeschlossen. Die Studie D5896C00005 konnte wegen des Fehlens einer Vollpublikation nicht in die Bewertung einfließen. Erst die Diskussion im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht führte zu der Entscheidung, die Ergebnisse, die mit dem MDI erzielt wurden, in der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen.

Da AstraZeneca die Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen nicht unterzeichnet hat und folglich auch keine vollständige Übersicht über die publizierten und unpublizierten Studien mit der Bud/Form-Fixkombination vorgelegt hat, bleibt unklar, ob

neben den im Studienergebnisregister von AstraZeneca gelisteten Studien weitere für die Nutzenbewertung relevante Studien abgeschlossen wurden.

Dass für die Nutzenbewertung auch zu den publizierten Studien nicht die vollständige verfügbare Evidenz vorlag, zeigte der Vergleich der verfügbaren Registerberichte mit den Vollpublikationen der eingeschlossenen Studien. Dieser Abgleich ergab für die Studie von Vogelmeier 2005, dass die Zeitschriftenpublikation nicht die vollständigen Ergebnisse der Studie enthielt. Für diese Studie berichtet das Studienergebnisregister, dass Daten zur Patientenzufriedenheit erhoben wurden, die Erhebung und die Ergebnisse dieses patientenrelevanten Endpunktes wurde in der Zeitschriftenpublikation jedoch nicht erwähnt (Kapitel 5.3.4.6). Zumindest für diese Studie lagen bei AstraZeneca damit Daten vor, die für die Bewertung potenziell relevant wären, aufgrund der fehlenden Vereinbarung zur Übermittlung von Daten aber nicht auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung hin geprüft werden konnten. In der Stellungnahme zum Vorbericht wies AstraZeneca darauf hin, dass die Daten zur Patientenzufriedenheit lediglich explorativ bei weniger als 10 % der Patienten erhoben worden waren. Dazu ist anzumerken, dass zunächst einmal alle verfügbaren Daten offengelegt werden sollten und erst in einem zweiten Schritt die Relevanz der Daten geprüft und diskutiert werden sollte (siehe auch Kapitel 6.2).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass entgegen der Aussage der Firma AstraZeneca zum Zeitpunkt der Anfrage bezüglich des Abschlusses einer Vertraulichkeitsvereinbarung potenziell relevante Daten für die Bewertung der Bud/Form-Fixkombination vorhanden, aber nicht publiziert waren. Wegen des Fehlens der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen konnten diese potenziell relevanten Daten im Projekt A05-13 nicht in die Bewertung der Bud/Form-Fixkombination einfließen. Zudem bleibt unklar, in welchem Ausmaß auch für die vorliegende Bewertung zusätzliche Informationen unpubliziert vorliegen (siehe auch Kapitel 6.2).

*GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland*

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zur Fixkombination Fluticason/Salmeterol im Rahmen des Projekts A05-13 im April 2005 stellte GSK im August 2005 Auflistungen veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung.

Im Oktober 2005 wurde zwischen dem IQWiG und GSK eine generelle, für alle Nutzenbewertungen gültige Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen abgeschlossen, die damit auch die Nutzenbewertung A05-13 und die vorliegende Nutzenbewertung A07-01 abdeckte.

Im Dezember 2005 wurden die noch ausstehenden Unterlagen der 1. Stufe der Informationsübermittlung gemäß der Vereinbarung bei GSK angefragt. GSK stellte daraufhin im Januar 2006 Clinical Expert Reports und Clinical Overviews der aktuellen

Zulassungsdossiers zur Verfügung und ergänzte die im August 2005 übermittelten Studienlisten.

Im Juli 2007 wurde im Rahmen des Projekts A07-01 eine erneute Anfrage an GSK gerichtet mit der Bitte um Aktualisierung der im IQWiG vorliegenden Studienübersichten zur Fluticason/Salmeterol-Fixkombination. GSK übermittelte in Folge dieser Anfrage im August 2007 die Clinical Overviews für 2 Zulassungserweiterungen der Flu/Salm-Fixkombination sowie eine Ergänzung der Studienlisten.

Ein Review der Zulassungsdokumente und der Studienlisten identifizierte folgende Studien, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017	Vollpublikation: Bateman 1998 [68]
SFCB3018	Vollpublikation: Chapman 1999 [70]
SFCB3019	Vollpublikation: Aubier 1999 [72]
SFCB3020	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [74]
SAM40040	Vollpublikation: Dahl 2006 [78]
SAM40048	unpubliziert

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien war bereits in der Literaturrecherche identifiziert worden. Informationen zu diesen Studien waren außerdem in der GSK-Studienergebnisdatenbank verfügbar (siehe Abschnitt 5.1.2). Die in den Publikationen präsentierten Daten dieser Studien wurden für den vorliegenden Bericht durch Ergebnisse aus der Studienergebnisdatenbank ergänzt.

Die Studie SAM40040 war während des Literaturscreenings zu A05-13 ausgeschlossen worden, weil zu diesem Zeitpunkt noch keine Vollpublikation vorlag. Auch die Informationen im Bericht der Studienergebnisdatenbank waren nicht ausreichend, um die Studie bewerten zu können [77]. Aus diesem Grund wurde im Projekt A05-13 der Studienbericht für diese Studie bei GSK angefragt. Der Bericht wurde von GSK übermittelt, sodass SAM40040 bereits in die Bewertung innerhalb von A05-13 eingehen konnte [88,89]. Im Rahmen der Aktualisierung der Recherche im Projekt A07-01 wurde eine Vollpublikation der Studien identifiziert. Die Studie wird deshalb im Folgenden mit der Studiennummer und dem Autor der Publikation benannt (SAM40040/Dahl 2006).

Die Studie SAM40048 war bis auf den Bericht in der Studienergebnisdatenbank unpubliziert [79]. Die Informationen im Bericht der Studienergebnisdatenbank waren nicht ausreichend, um die Studie bewerten zu können. Um die Studie in die Bewertung einschließen zu können, wurde der vollständige Studienberichte bei GSK angefragt. Der Bericht wurden von GSK zur Verfügung gestellt, sodass die Studie in die Bewertung eingehen konnten [90-92]. Eine kurze Beschreibung der Studien findet sich in Anhang D.

Im Lauf der Projektbearbeitung ergaben sich Fragen zu den Studien SFCB3017 bis 3020, die sich aus den Publikationen und den Berichten der Studienergebnisdatenbank nicht eindeutig klären ließen. Das IQWiG fragte deshalb die vollständigen Studienberichte bei GSK an. GSK stellte die Studienberichte zur Verfügung, sodass für den vorliegenden Bericht zusätzliche bisher unveröffentlichte Informationen verwendet werden konnten [93-96].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass GSK dem IQWiG alle angefragten Informationen zur Verfügung gestellt hat.

#### *Schwarz Pharma Deutschland GmbH, Monheim, Deutschland*

Schwarz Pharma teilte auf Anfrage vom 15.12.2005 mit, dass das Präparat atmadisc® (Fluticason/Salmeterol) in Lizenz vermarktet werde und identisch mit dem Präparat Viani® der Firma GSK sei. Eigene Studien zu atmadisc® habe Schwarz Pharma nicht durchgeführt. Deshalb wurden keine weiteren Anfragen an Schwarz Pharma gerichtet.

#### *Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland*

Janssen-Cilag teilte auf Anfrage vom 03.12.2007 mit, dass Janssen-Cilag zum Präparat Inuvair® (Fixkombination aus Beclometason/Formoterol) keine eigenen Studien durchgeführt habe. Es wurden deshalb keine weiteren Anfragen an Janssen-Cilag gerichtet.

#### *Darstellung der Informationen aus Studienberichten*

Für alle Studien, die von Herstellern übermittelt wurden, wurden Informationen, die nicht aus den Publikationen der Studien, sondern aus unveröffentlichten Studienberichten stammen, im Bericht gesondert gekennzeichnet (kursive Darstellung in den Tabellen).

### **5.1.5 Anfrage an Autoren**

Da es sich bei allen eingeschlossenen Studien um von den Unternehmen Asche-Chiesi, AstraZeneca oder GSK gesponserte Studien handelte, wurden die Unternehmen als Ansprechpartner für die Studien angesehen und für den Vorbericht A07-01 keine Anfragen an Autoren von Publikationen gerichtet.

### 5.1.6 Resultierender Studienpool

Die folgende Abbildung stellt die Ergebnisse der Recherche nach Studien für die neuen Fragestellungen in Projekt A07-01 sowie für die Aktualisierung von A05-13 dar.

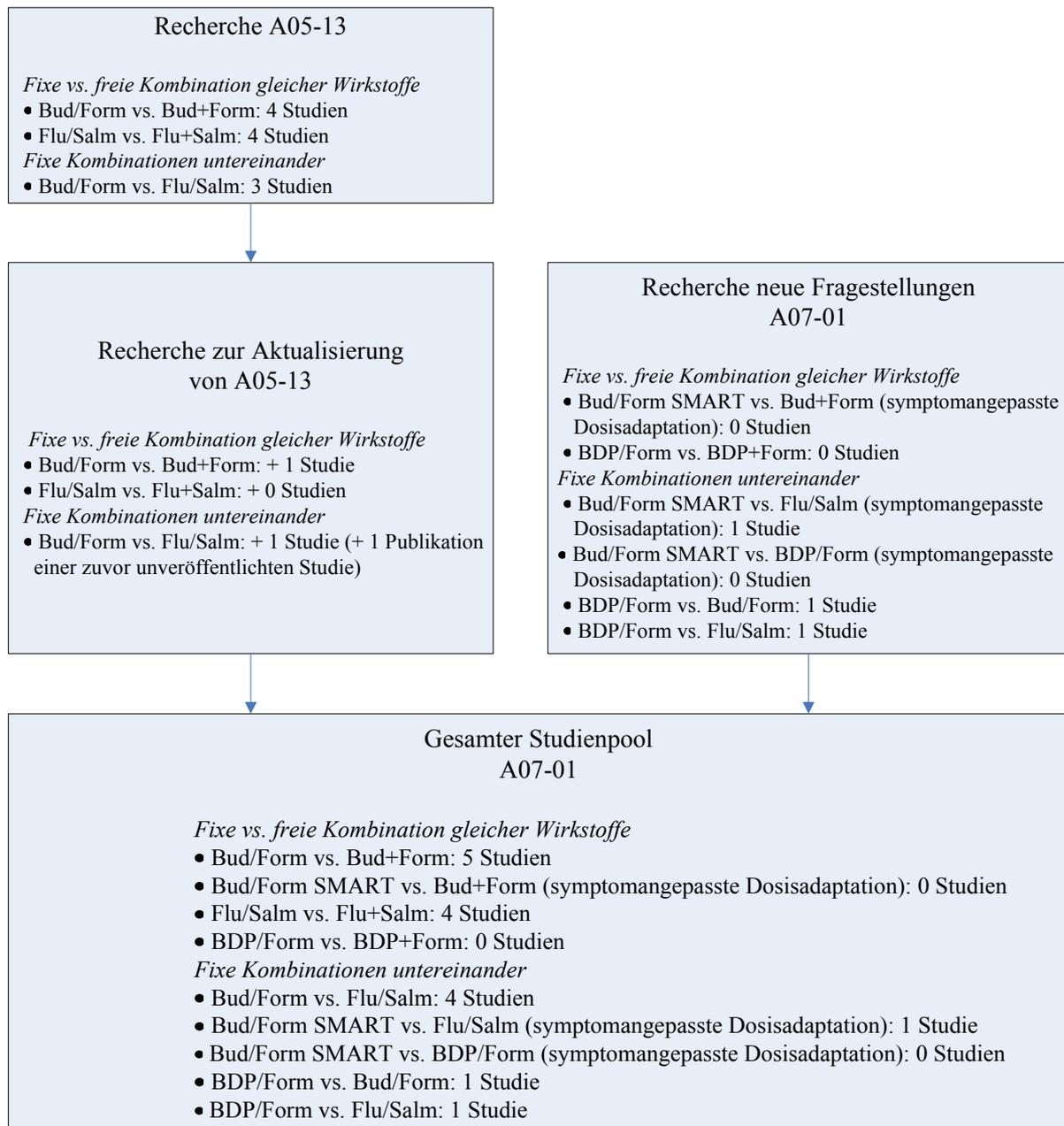


Abbildung 7: Studienpool der verschiedenen Fragestellungen der Nutzenbewertung von ICS/LABA-Fixkombinationen

Innerhalb der 2 Fragestellungen der Nutzenbewertung wurden für einzelne Teilfragestellungen keine Studien identifiziert. Es handelt sich dabei um folgende Vergleiche:

- Fixe vs. freie Kombination gleicher Wirkstoffe
  - Bud/Form SMART vs. Bud+Form in symptomangepasster Dosisadaptation
  - BDP/Form vs. BDP+Form
- Vergleich fixer Kombinationen untereinander
  - Bud/Form SMART vs. BDP/Form (symptomangepasste Dosisadaptation)

Für die Vergleiche der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol sowie für den direkten Vergleich von Bud/Form und Flu/Salm (in fester Dosierung) standen jeweils mehrere Studien zur Verfügung. Für die anderen Teilfragestellungen war die Datenbasis mit jeweils nur einer Studie sehr begrenzt.

Um die Übersichtlichkeit des Berichts zu verbessern, wurde der Studienpool gemäß den Einzelfragestellungen der Nutzenbewertung strukturiert. Die folgenden Tabellen zeigen die identifizierten Studien für die einzelnen Fragestellungen.

Tabelle 2: Studienpool zum Vergleich Bud/Form vs. Bud+Form

<b>Studien mit Kindern (&lt; 12 Jahre)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>In A05-13 enthalten</b>
Pohunek 2006 [51,52]	Bibliographische Literaturrecherche	nein
<b>Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 Jahre)</b>		
Jenkins 2006 [53,54]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<b>Studien mit Erwachsenen (≥ 18 Jahre)</b>		
Zetterström 2001 [42,43]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rosenhall 2002 [44,45]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rosenhall 2003a+b <sup>a</sup> [46-48]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
a: Bei den Publikationen der Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002		

Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich Flu/Salm vs. Flu+Salm

<b>Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 Jahre)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>In A05-13 enthalten</b>
Aubier 1999 [71,72,95]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Bateman 1998 [67,68,93]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Chapman 1999 [69,70,94]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<b>Studien mit Kindern (4 bis 11 Jahre)</b>		
van den Berg 2000 [73,74,96]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich Bud/Form vs. Flu/Salm

<b>Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 Jahre)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>In A05-13 enthalten</b>
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2) [49,50]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Kuna 2007 (Arm 1 und 2) [61-63]	Bibliographische Literaturrecherche	nein
<b>Studien mit Erwachsenen (≥ 18 Jahre)</b>		
SAM40040 2004/Dahl 2006 [77,78,88,89]	Studienergebnisdatenbank GSK, bibliographische Literaturrecherche <sup>a</sup>	ja
SAM40048 2003 [79,90-92]	Studienergebnisdatenbank GSK	ja
a: In das Projekt A05-13 ist die Studie SAM40040 2004 als unpublizierte Studie eingeflossen. Bei der Recherche zur Aktualisierung von A05-13 wurde für diese Studie die Publikation von Dahl 2006 identifiziert. Die Studie wird im vorliegenden Bericht deshalb sowohl mit der Studiennummer als auch mit dem Autor der Publikation benannt.		

Tabelle 5: Studienpool zum Vergleich Bud/Form SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation

<b>Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 Jahre)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>In A05-13 enthalten</b>
Vogelmeier 2005 [55-58]	Bibliographische Literaturrecherche	nein

Tabelle 6: Studienpool zum Vergleich BDP/Form vs. Bud/Form

<b>Studie mit Erwachsenen (≥ 18 Jahre)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>In A05-13 enthalten</b>
Papi 2007a [40,85]	Bibliographische Literaturrecherche	nein

Tabelle 7: Studienpool zum Vergleich BDP/Form vs. Flu/Salm

<b>Studie mit Erwachsenen (≥ 18 Jahre)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>In A05-13 enthalten</b>
Papi 2007b [41,86]	Bibliographische Literaturrecherche	nein

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien folgt der Gliederung in die Vergleiche

- a) Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol
- b) Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol
- c) Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol
- d) Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation
- e) Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol
- f) Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol

Insgesamt wurden wie in Kapitel 5.1.6 beschrieben 17 Studien für die Fragestellungen berücksichtigt (siehe Tabelle 8).

Die dreiarmigen Studien von Aalbers 2004 und Kuna 2007 wurden bezüglich des Vergleichs Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol in fester Dosierung bewertet. In beiden Studien betrachtete der dritte Arm ebenfalls eine Fixkombination (Aalbers 2004: Bud/Form mit symptomorientierter Dosisadaptation; Kuna 2007: Bud/Form SMART). Ein Vergleich dieser Arme mit den Fixkombinationen in fester Dosierung war auf Basis der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Die eingeschlossenen Studien haben unterschiedliche Altersgruppen untersucht, nämlich Kinder, Jugendliche und Erwachsene oder ausschließlich Erwachsene. Alle Studien waren RCTs und haben einen Parallelgruppenvergleich unter Einschluss mehrerer Zentren (multizentrisch) durchgeführt. Alle Studien begannen mit Run-in-Phasen, die der Messung des Asthma-Schweregrads bzw. des Asthma-Kontrollstatus unter der Vormedikation dienten.

Die 4 Studien des Vergleichs Flu/Salm versus Flu+Salm waren Äquivalenzstudien mit dem primären Zielparameter morgendlicher PEF. Die Studien zum Vergleich von BDP/Form mit Bud/Form bzw. Flu/Salm wurden als Nichtunterlegenheitsstudien ebenfalls mit dem primären Zielparameter morgendlicher PEF durchgeführt. Für die sekundären Zielparameter dieser Studien wurden keine Äquivalenzbereiche bzw. Nichtunterlegenheitsgrenzen definiert. Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Bud+Form wurde für die Studien von Rosenhall keine Hypothese formuliert. In diesen Studien standen Sicherheitsaspekte im Vordergrund, die nach Angaben der Autoren deskriptiv analysiert wurden. Alle anderen Studien waren angelegt zu testen, ob Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen.

*a) Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol*

Zur Untersuchung des Vergleichs Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol standen 3 verblindete Studien (Jenkins 2006, Zetterström 2001, Pohunek 2006) zur Verfügung. Die Untersuchungen bei Erwachsenen von Rosenhall waren nicht verblindet, was letztendlich auch als Einschränkung der Studienqualität gewertet wurde. Keine detaillierten Informationen zur Verblindung der Kinder lagen bei Pohunek 2006 vor. In den 5 Studien wurden insgesamt 1546 Patienten aus zahlreichen europäischen Zentren sowie Zentren in den USA und in Australien eingeschlossen. Die Run-in-Phase betrug mindestens 2 Wochen und die Behandlungs-/Beobachtungsdauer mindestens 12 (Jenkins 2006, Pohunek 2006, Zetterström 2001) und längstens 52 Wochen (Rosenhall 2003a+b). Als primäre Zielgröße wurde bei Jenkins 2006, Pohunek 2006 und Zetterström 2001 der morgendliche PEF angegeben. Der primäre Endpunkt in den Rosenhall-Publikationen (2002, 2003a+b) war nicht explizit angegeben. Wirksamkeit wurde allerdings als sekundärer Endpunkt definiert, sodass der Schluss gezogen werden kann, dass die Analyse der Sicherheitsaspekte im Vordergrund stand. Dies hatte auch Implikationen für die Frage der Fallzahlberechnung. Alle Studien berichten Asthma-Exazerbationen (mit Ausnahme von Pohunek 2006), Asthma-Symptome und unerwünschte Ereignisse. Zusätzlich wurde bei Pohunek 2006 und Rosenhall 2002/2003 die Lebensqualität erhoben.

*b) Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol*

Zur Untersuchung des Vergleichs Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol standen 3 Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen (Aubier 1999, Bateman 1998, Chapman 1999) sowie 1 Studie bei Kindern (van den Berg 2000) zur Verfügung. Alle Studien waren doppelblinde (double dummy), multizentrische Parallelgruppenvergleiche. In den 4 Studien wurden insgesamt 1210 Patienten aus insgesamt 177 europäischen Zentren sowie Südafrika (Bateman 1998, van den Berg 2000) eingeschlossen. Die Run-in-Phase betrug einheitlich 2 Wochen und die Beobachtungsdauer 12 (Bateman 1998, van den Berg 2000) bzw. 28 Wochen (Aubier 1999, Chapman 1999). Als primäre Zielgröße wurde einheitlich der mittlere morgendliche PEF angegeben. Als weitere Zielgrößen wurden ebenfalls einheitlich ein Asthma-Symptom-Score (Tag/Nacht), der Gebrauch von Bedarfsmedikation (Tag/Nacht) sowie unerwünschte Ereignisse dargestellt.

*c) Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

Zur Untersuchung des Vergleichs Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol standen 3 publizierte Studien (Aalbers 2004, SAM 40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007) und 1 Studienbericht einer unpublizierten Studie der Firma GSK (SAM40048 2003) zur Verfügung, die alle Jugendliche und Erwachsene untersucht hatten.

Drei Studien waren doppelblinde (double dummy), multizentrische Parallelgruppenvergleiche, eine Studie war sequenziell doppelblind (double dummy)/offen mit

parallelen Gruppen. In die 4 Studien wurden insgesamt 4 312 Patienten aus vielen europäischen Zentren eingeschlossen. Die Run-in-Phase betrug 10 bis 14 Tage bei Aalbers 2004 und ansonsten 2 Wochen. Die Beobachtungsdauer betrug 12 (SAM40048 2003) bzw. 24 Wochen (SAM 40040 2004/Dahl 2006), 1 Monat bei Aalbers 2004 und 6 Monate bei Kuna 2007. In der Studie von Aalbers 2004 schloss sich eine offene Phase von 6 Monaten an, sodass die geforderte Mindeststudiendauer von 12 Wochen erreicht wurde. Die primären Zielgrößen waren zwischen den Studien unterschiedlich. Bei Aalbers 2004 war dies eine zusammengesetzte Zielgröße (Well Controlled Asthma Week), in den Studien SAM 40040 2004/Dahl 2006 bzw. SAM40048 2003 die mittlere Rate von Asthma-Exazerbationen bzw. die Veränderung des FEV<sub>1</sub>. Bei Kuna 2007 wurde die Zeit bis zum Auftreten schwerer Exazerbationen als primäre Zielgröße definiert. Als weitere Zielgrößen wurden Asthma-Symptome, Exazerbationen, Lebensqualität, Hospitalisierung/Notaufnahmehandlung, Arzt- bzw. Hausarztbesuche, Ambulanztransport und unerwünschte Ereignisse berichtet.

*d) Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation*

Den Vergleich von Budesonid/Formoterol SMART mit einer anderen ICS/LABA-Kombination (Flu/Salm) mit symptomangepasster Dosisadaptation untersuchte eine Studie (Vogelmeier 2005). Ergänzende Informationen konnten aus dem Studienregisterbericht des Herstellers (SUM SD-039-0691) und einer Studie zur Kosteneffektivität von Johansson 2006 entnommen werden. Es handelte sich um eine offene, multizentrische Studie mit Parallelgruppenvergleich. Die Run-in-Phase betrug 2 Wochen und die Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer 52 Wochen. Insgesamt wurden 2 143 Personen aus 246 Zentren untersucht. Als primäre Zielgröße wurde die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation definiert. Weitere Zielgrößen waren schwere Exazerbationen, Hospitalisierung/Notaufnahmehandlung, Arztbesuche, Hausbesuche, orale Steroidmedikation, Asthma-Symptome, asthmabezogene Lebensqualität, Patientenzufriedenheit mit der Asthma-medikation und unerwünschte Ereignisse.

*e) Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol*

Papi 2007a untersuchte in einer doppelblinden, double-dummy, multizentrischen Studie mit Parallelgruppenvergleich von Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol insgesamt 219 Personen aus 13 Zentren. Der Behandlungszeitraum betrug 12 Wochen. Dem voran ging eine zweiwöchige Run-in-Phase. Neben morgendlichem PEF als primäre Zielgröße wurden Asthma-Symptome, Exazerbationen und unerwünschte Ereignisse als weitere Zielgrößen untersucht.

*f) Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

Eine weitere Studie von Papi 2007b untersuchte die Kombination Beclometason/Formoterol im Vergleich zur Kombination Fluticason/Salmeterol. Es handelte sich um eine doppelblinde

Studie mit Parallelgruppen, die multizentrisch angelegt war. Die Beobachtungsdauer betrug 12 Wochen und die Run-in-Phase zwei Wochen. Als primäre Zielgröße wurde morgendlicher PEF definiert. Weiterhin wurden Asthma-Symptome, Exazerbationen und unerwünschte Ereignisse als sekundäre Zielparameter definiert. Insgesamt wurden in diese Untersuchung 228 Personen aus 12 Zentren eingeschlossen.

### **Antiasthmatische Therapie**

Die antiasthmatische Therapie wurde wiederum getrennt für die 6 Vergleiche dargestellt (siehe Tabelle 9).

#### *a) Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol*

In allen Studien wurde die Prüfmedikation in den jeweiligen Gruppen in identischer Dosierung gegeben, allerdings war die Dosis in der Studie von Jenkins 2006 mit 320/9 µg 2 Inhalationen bid (1280/36 µg Budesonid/Formoterol pro Tag) doppelt so hoch wie in den Studien von Rosenhall 2002/2003a+b und Zetterström 2001 (160/4,5 µg 2 Inhalationen bid; 640/18 µg Budesonid/Formoterol pro Tag). In der Studie von Pohunek 2006 wurde die Prüfmedikation in einer Dosierung von 80/4,5 µg 2 Inhalationen bid (320/18 µg Budesonid/Formoterol/Tag) den untersuchten Kindern gegeben.

Die Vorbehandlung mit ICS und Weiterführung dieser Therapie in der Run-in-Phase war in allen Studien vergleichbar. Allerdings schloss die Studie von Rosenhall 2002/2003a+b auch explizit den täglichen Gebrauch von kurz- oder lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in der Vorbehandlungsphase ein. Die Benutzung von kurz wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten war in allen Studien in der Run-in-Phase und in der Behandlungsphase erlaubt. Darüber hinaus waren in den Studien von Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b weitere Behandlungen in der Run-in-Phase zugelassen (orale Steroide, Anticholinergika, Antihistaminika und lokale Steroide, Beta-2-Rezeptoragonisten und Cromoglycat).

In allen Studien wurde in beiden Gruppen ein Turbohaler® Pulver-Inhalationssystem eingesetzt.

*b) Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol*

In allen Studien wurde die Prüfmedikation in den jeweiligen Gruppen in identischer Dosierung gegeben. Dabei war die Dosis des LABA Salmeterol mit 50 µg bid (100 µg/Tag) in allen Studien gleich. Die Dosierung des ICS Fluticason unterschied sich allerdings und betrug 100 µg bid (200 µg/Tag) in den Studien von Bateman 1998 und van den Berg 2000, 250 µg bid (500 µg/Tag) bei Chapman 1999 und 500 µg bid (1000 µg/Tag) bei Aubier 1999. In allen Studien wurde in beiden Gruppen ein Diskus® Pulver-Inhalationssystem eingesetzt. Studien, in denen die Fluticason/Salmeterol Fixkombination im Diskus® mit der freien Kombination in anderen Inhalationssystemen verglichen wurde, wurden nicht identifiziert.

Die Vorbehandlung bestand in allen Studien aus ICS, die in der Kinderstudie (van den Berg 2000) über eine Dauer von 4 Wochen und ansonsten über 12 Wochen gegeben worden sein mussten. Entsprechend den Dosierungsunterschieden für die Prüfmedikation unterschied sich auch die Dosierung in der Vorbehandlung und reichte von Beclometason/Budesonid 400 bis 500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200 bis 250 µg/Tag (Bateman 1998, van den Berg 2000) bis zu Beclometason/Budesonid 1 500 bis 2 000 µg/Tag oder Fluticason Propionat 750 bis 1 000 µg/Tag oder Flunisolide 1 500 bis 2 000 µg/Tag (Aubier 1999). Damit kann von unterschiedlichem Asthma-Schweregrad in den Studien ausgegangen werden. In der Einschlussphase wurde die jeweilige ICS-Behandlung weitergeführt und einheitlich die Bedarfsmedikation auf Salbutamol umgestellt. Salbutamol war auch als Bedarfsmedikation in der Beobachtungsphase erlaubt. Darüber hinaus war in allen Studien die Weiterführung der Asthma-Therapie mit z. B. Anticholinergika, Theophyllin oder Cromoglykaten gestattet. In der Kinderstudie (van den Berg 2000) waren auch weitere Begleitmedikamente erlaubt, wenn sie in konstanter Dosierung gegeben wurden.

*c) Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

In den Studien von Aalbers 2004 und SAM 40040/Dahl 2006 wurde Fluticason/Salmeterol in der Dosierung 250/50 µg 1 Inhalation bid (500/100 µg/Tag) verabreicht und mit Budesonid/Formoterol in der Dosierung 160/4,5 µg 2 Inhalationen bid (640/18 µg/Tag) verglichen. Kuna 2007 prüfte Fluticason 125/25 µg 2 Inhalationen bid vs. Budesonid/Formoterol 320/9 µg 1 Inhalation bid und erreichte damit die gleichen Tagesdosierungen. In der Studie SAM40048 2003 wurde Fluticason/Salmeterol in der Dosierung 250/50 µg 1 Inhalation bid (500/100 µg/Tag) oder 200/6 µg Budesonid/Formoterol 1 Inhalation bid (400/12 µg/Tag) verabreicht. Damit liegt in dieser Studie eine geringere Dosierung im Vergleich zu den o. g. Studien vor, deren Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte und die Vergleichbarkeit der Studien zu diskutieren ist. Mit einer Ausnahme wurden in allen Studien in beiden Gruppen Pulver-Inhalationssysteme eingesetzt, für Fluticason/Salmeterol jeweils der Diskus®, für Budesonid/Formoterol jeweils der Turbohaler® (der in Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 eingesetzte Breath Actuated Dry Powder Inhaler entspricht einem Turbohaler®). Bei der Ausnahme handelt es sich um Kuna 2007. In dieser Studie wurde Fluticason/Salmeterol in einem MDI gegeben, Budesonid/Formoterol dagegen in einem DPI. Studien, in denen andere Inhalersysteme verglichen wurden, wurden nicht identifiziert.

Die Vorbehandlung in den Studien von Aalbers 2004 und Kuna 2007 umfasste ICS über mindestens 3 Monate, wobei im letzten Monat vor Studienbeginn bei Aalbers eine konstante Dosierung von 500 bis 1 200 µg Budesonid-Äquivalent einzuhalten war. Zusätzliche Behandlung wie auch die Gabe von LABA war gestattet. Die ICS-Behandlung und Bedarfsmedikation wurden in der Run-in-Phase fortgeführt. In der Beobachtungsphase waren nur Salbutamol und Terbutalin als Bedarfsmedikation gestattet, während weitere Asthma-Medikation weitgehend ausgeschlossen war. Bei Kuna 2007 sah die Vorbehandlung vor der Studie eine Dosis von  $\geq 500$  µg Budesonid oder Fluticason/Tag oder  $> 1\ 000$  µg/Tag eines anderen inhalativen Kortikosteroids für einen Monat oder länger vor. Die ICS-Behandlung und die Bedarfsmedikation wurden in der Run-in-Phase fortgeführt. Als weitere antiasthmatische Behandlung war Terbutalin erlaubt. Die Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und SAM40048 2003 nannten als Vorbehandlung vergleichbare Dosierungen von ICS (BDP 1 000 µg oder Äquivalent) über mindestens 4 Wochen. In beiden Studien wurde in der Run-in-Phase die ICS-Behandlung weitergeführt und die Bedarfsmedikation auf Salbutamol umgestellt, das auch in der Beobachtungsphase als Bedarfsmedikation zur Verfügung stand. Im Falle von Asthma-Exazerbationen gestattete die Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 eine individuelle ICS-Gabe über 10 Tage, ansonsten aber keine weitere Asthma-Medikation. Dem gegenüber war in der Studie SAM40048 2003 eine begleitende Dauertherapie in konstanter Dosierung mit Ausnahme oraler Beta-2-Rezeptoragonisten, LABA oder systemischer Steroide erlaubt.

*d) Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation*

In der Studie von Vogelmeier 2005 (SUM SD-039-0691, Johansson 2006) wurde Budesonid/Formoterol in der Dosierung 160/4,5 µg 2 Inhalationen bid von Woche 1 bis Woche 4 verabreicht. Die Erhaltungsdosis konnte von Woche 5 bis Woche 52 von 4 Inhalationen pro Tag bis auf 2 Inhalationen pro Tag reduziert werden. Als Bedarfstherapie waren zusätzliche Inhalationen von Budesonid/Formoterol-Fixkombination erlaubt. Verglichen wurde diese Gruppe mit einer Kombination aus Fluticason/Salmeterol in der Dosierung 250/50 µg 1 Inhalation bid (Woche 1 bis Woche 4). Ab Woche 5 konnte die Dosierung auf 100/50 µg bid reduziert oder auf 500/50 µg bid erhöht werden. Als Bedarfsmedikation durfte Salbutamol genommen werden. Die Dosisanpassungen der Erhaltungstherapie waren in beiden Gruppen während der geplanten Visiten sowie während zusätzlicher Visiten abhängig vom Ausmaß der Asthma-Symptomatik möglich.

In der Studie von Vogelmeier 2005 wurde Budesonid/Formoterol SMART als Pulver-Inhalationssystem (Turbohaler®) eingesetzt. Fluticason/Salmeterol wurde ebenfalls als Pulver appliziert (Diskus®), das in diesem Arm eingesetzte Salbutamol konnte als Pulver-Inhalator oder als Treibgasdosieraerosol gegeben werden.

Die für den Einschluss in die Studie notwendige Vorbehandlung bestand aus einer täglichen Dosis von  $\geq 500$  µg Budesonid oder Fluticason oder  $\geq 1000$  µg eines anderen inhalativen Kortikosteroids über mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Phase. Diese ICS-Behandlung ( $\pm$  LABA plus SABA bei Bedarf) wurde in der Run-in-Phase fortgeführt.

*e) Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol*

Papi 2007a untersuchte 2 Gruppen. Die eine Gruppe bekam eine Kombination aus Beclometason/Formoterol in einer Dosierung von 100/6 µg zwei Inhalationen zweimal am Tag mit einer Tagesdosis von 400/24 µg. Das entsprach der maximal empfohlenen Tagesdosis. Die Vergleichsgruppe bekam Budesonid/Formoterol 200/6 µg zwei Inhalationen zweimal am Tag (Tagesdosis von 800/24 µg). Die in der Studie eingesetzte Dosis entsprach damit der empfohlenen maximalen Tagesdosis der Budesonid/Formoterol-Kombination (allerdings weist die Fachinformation darauf hin, dass einige Patienten die doppelte Tagesdosis benötigen können). Beclometason/Formoterol wurde als Treibgasdosieraerosol verabreicht, Budesonid/Formoterol wurde über ein Pulver-Inhalationssystem appliziert.

Die Vorbehandlung bestand aus ICS in einer maximalen Tagesdosierung von 1000 µg Beclometason-Äquivalent. Die Behandlung in der Run-in-Phase sah wie folgt aus: Salbutamol wurde als Notfallmedikation jederzeit gestattet, inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate, Natrium-Nedocromil und Theophyllin waren zu Beginn und als konstante Dosierung während der Studie erlaubt. Die ICS-Behandlung blieb während der Run-in-Phase unverändert. Als weitere antiasthmatische Behandlung waren Salbutamol als

Bedarfsmedikation jederzeit und orale Kortikosteroide nur im Fall von Asthma-Exazerbationen gestattet. Inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate oder Natrium-Nedocromil und Theophyllin, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten während der Studie in unveränderter Dosierung weitergenommen werden.

#### *f) Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

Eine weitere Studie von Papi (b) aus dem Jahr 2007 untersuchte die Kombination Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol. Gruppe 1 wurde eine Dosierung von Beclometason/Formoterol von 100/6 µg zwei Inhalationen zweimal am Tag mit einer Tagesdosis von 400/24 µg verabreicht. (maximal zugelassene Tagesdosis, alle Asthma-Schweregrade). Gruppe 2 erhielt Fluticason/Salmeterol in einer Dosierung von 125/25 µg zwei Inhalationen zweimal am Tag mit einer Tagesdosis von 500/100 µg. Für Fluticason/Salmeterol wurde damit nicht die maximale Tagesdosis eingesetzt. Diese beträgt 250/25 µg zwei Inhalationen zweimal am Tag (1000/100 µg Tagesdosis). Beide Testpräparate wurden als Treibgasdosieraerosol eingesetzt.

Eine maximale Tagesdosis von 1000 µg ICS war als Vorbehandlung vor der Studie erlaubt. Die ICS-Dosis blieb während der Run-in-Phase unverändert. Salbutamol war als Bedarfsmedikation jederzeit gestattet. Orale Kortikosteroide durften nur im Fall von Asthma-Exazerbationen als weitere antiasthmatische Behandlung eingenommen werden. Inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate oder Natrium-Nedocromil und Theophyllin, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten während der Studie in unveränderter Dosierung weitergenommen werden.

### **Charakterisierung der Studienpopulationen**

In alle Studien wurden laut Ein-/Ausschlusskriterien der Studien Patienten mit unkontrolliertem Asthma (spezifiziert z. B. durch definierte minimale Asthma-Symptomatik oder Gebrauch von Bedarfsmedikation) eingeschlossen. Generell waren die Gruppen innerhalb der Studien vergleichbar (siehe Tabelle 10). Unterschiede der Studienpopulationen zwischen den Studien werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

#### *a) Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol*

Auch wenn die Studie von Jenkins 2006 Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr einschlossen, war das Altersmittel gegenüber den Studien von Rosenhall 2002, 2003a+b und Zetterström 2001, die Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr betrachteten, nicht unterschiedlich. In den einzelnen Behandlungsarmen schwankte das Altersmittel zwischen 40 und 47 Jahren. Meist wurden etwas mehr Frauen untersucht, was in der Studie von Jenkins 2006 besonders deutlich wurde. Die Patienten der Studien von Jenkins 2006 hatten mit 65 bis 67 % FEV<sub>1</sub> vom Sollwert zu Studienbeginn einen Hinweis auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung als das bei den Patienten der Rosenhall 2002-, 2003a+b-Studie mit Ausgangswerten zwischen

94 und 96 % der Fall war. Die Quote der Studienabbrecher lag unter 20 %. Bei Rosenhall 2003a+b betrug die Studienabbrecherrate 5,5 % bzw. 14,6 %. Entsprechend diesem Unterschied besteht in dieser Studie grundsätzlich die Möglichkeit einer relevanten und u. U. auch differenziellen Verzerrung der Charakteristika der Untersuchungsgruppen. Das Verhältnis der Abbruchraten zwischen den Gruppen war in den Studien von Jenkins 2006 und Rosenhall 2002 bzw. Rosenhall 2003a+b gegenläufig. Ein Grund dafür könnte in den unterschiedlichen Designs (doppelblind vs. offen) liegen.

Da die Studie von Pohunek 2006 Kinder unter 12 Jahren in ihre Untersuchung einschloss, wird sie separat dargestellt. Das Altersmittel lag bei 8 Jahren. Bei Betrachtung des Geschlechterverhältnisses wurde deutlich, dass mehr Jungen als Mädchen untersucht wurden (65/35 Bud/Form und 68/32 Bud+Form). Der Wert für FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn lag mit 92 % bzw. 93 % in vergleichbarer Größenordnung wie in den Studien von Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b. Die Abbruchraten waren mit 5 % und 6 % verhältnismäßig gering.

#### *b) Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol*

Bei den Erwachsenenstudien schwankte das Altersmittel zwischen 33 und 48 Jahren. Die Kinder in der Studie von van den Berg 2000 waren im Durchschnitt 7,6 Jahre alt. Das Geschlechtsverhältnis war überwiegend ausgewogen, nur im Flu/Salm-Arm der van-den-Berg-2000-Studie fanden sich 64 % Jungen und 36 % Mädchen. In den Erwachsenenstudien war das initiale FEV<sub>1</sub> deutlich auf zwischen 72 und 77 % des Solls reduziert. Die entsprechenden Ausgangswerte der Kinder waren mit 84 bzw. 86 % etwas besser. In den Erwachsenenstudien schwankte der Anteil der Studienabbrecher zwischen 8 und 19 %, war innerhalb der Studien zwischen den Gruppen aber jeweils vergleichbar. Bei den Kindern lag die Rate der Studienabbrecher mit 4 % deutlich niedriger.

#### *c) Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

In 3 Studien (Aalbers 2004, SAM40040 2004/Dahl 2006 und SAM40048 2003) des Vergleichs Bud/Form vs. Flu/Salm lag das Altersmittel zwischen 46 und 49 Jahren und war damit vergleichbar. Der Altersdurchschnitt bei den Teilnehmern der Studiengruppen von Kuna 2007 war mit jeweils 38 Jahren deutlich geringer als in den anderen Studien. Tendenziell wurden in allen Studien etwas mehr Frauen untersucht. Mit 85 bzw. 84 % FEV<sub>1</sub> vom Sollwert waren die Ausgangswerte der Patienten in der Studie Aalbers 2004 im Normbereich. Deutliche Lungenfunktionseinschränkungen zeigten mit 65 bzw. 66 % FEV<sub>1</sub> die Patienten der Studie SAM40048 2003 und mit 73 % FEV<sub>1</sub> die Teilnehmer der Studie Kuna 2007. Dies schränkt die Vergleichbarkeit, insbesondere mit der Studie von Aalbers 2004 ein. Der Anteil der Studienabbrecher lag zwischen 4,4 und 14 %.

*d) Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation*

Vogelmeier 2005 untersuchte Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren. In die Studie konnten auch Jugendliche ab 12 Jahren eingeschlossen werden. Der Anteil von Patienten unter 18 Jahren war jedoch sehr gering (< 4 %). Die Studie wurde deshalb zur Bewertung herangezogen, obwohl Bud/Form SMART ausschließlich für Erwachsene zugelassen ist.

Es wurden mehr Frauen als Männer in den Gruppen beobachtet. Der Wert für FEV<sub>1</sub> lag zu Studienbeginn bei 73 %. Die Studienabbruchrate betrug 11 % in der Bud/Form-SMART-Gruppe und 14 % in der Flu/Salm-Gruppe.

*e) Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol*

In der Studie von Papi 2007a lag der Altersdurchschnitt in den Studiengruppen bei 43 bzw. 46 Jahren. Auch hier wurden tendenziell mehr Frauen als Männer untersucht. Stärkere Lungenfunktionseinschränkungen lagen bei den Patienten mit Werten von 70 % des Sollwertes für das FEV<sub>1</sub> vor. In der Bud/Form-Gruppe war die Rate der Studienabbrucher mit 12 % doppelt so hoch wie in der BDP/Form-Gruppe (6 %).

*f) Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

Die geringste Studienabbruchrate (1 % bis 2 %) wies eine weitere Studie von Papi 2007b auf, in der Personen mit durchschnittlich 47 Jahren (BDP/Form-Gruppe) bzw. 50 Jahren (Flu/Salm-Gruppe) untersucht wurden. Die untersuchten Personen wiesen deutliche Lungenfunktionseinschränkungen auf. Der FEV<sub>1</sub>-Wert lag mit 67 % vom Sollwert in einem eher niedrigen Bereich. Auch in dieser Untersuchung war der Anteil der untersuchten Frauen höher als der Anteil der untersuchten Männer.

Tabelle 8: Eingeschlossene Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Studiendesign (Art der Hypothese)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien in den Studien<sup>a</sup></b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Jenkins 2006	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Überlegenheit)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Wirksamkeit 24 W Sicherheit <sup>b</sup> Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 341 <sup>d</sup> 226 (Bud/Form) 115 (Bud+Form)	Ort: Australien, Tschechien, Polen, Frankreich, Spanien, Österreich Zentren: 54 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Asthma-Kontrolle, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse
<b>Kinder</b>					
Pohunek 2006	RCT, doppelblind, double-dummy <sup>e</sup> , parallel, multizentrisch (Überlegenheit)	Run-in: 10-14 Tage Behandlung: 12 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 630 216 (Bud/Form) 201 (Bud+Form)  + 1 weitere Gruppe: 213 Bud	Ort: Österreich, Belgien, Tschechien, Polen, Frankreich, Ungarn, Spanien, Schweiz Zentren: 80 Zeitraum: 11.03. 2002- 10.03.2003	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Tage ohne Bedarfsmedikation; nächtliches asthma- bedingtes Erwachen), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität (PAQLQ(S))
<b>Erwachsene</b>					
Zetterström 2001	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Überlegenheit)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 238 123 (Bud/Form) 115 (Bud+Form)  + 1 weitere Gruppe: 124 (Bud)	Ort: Deutschland, Finnland, Irland, Norwegen, Schweden, Spanien, Zentren: 59 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Asthma-Kontrolle, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches asthma- bedingtes Erwachen); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	Studiendesign (Art der Hypothese)	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien <sup>a</sup>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2002	RCT, offen, parallel, multizentrisch (n. g.)	Run-in: $\geq 2$ W <sup>f</sup> Behandlung: 26 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 586 390 (Bud/Form) 196 (Bud+Form)	Ort: Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland Zentren: nicht berichtet Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: unerwünschte Ereignisse Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Asthma-Kontrolle); Exazerbationen; HRQL/Aktivitäten des täglichen Lebens
Rosenhall 2003a+b (Schwedische Sub- population der Studie Rosenhall 2002 für 6 M weitergeführt)	RCT, offen, parallel, multizentrisch (n. g.)	Run-in: $\geq 2$ W <sup>f</sup> Behandlung: 52 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 321 218 (Bud/Form) 103 (Bud+Form)	Ort: Schweden Zentren: 29 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: unerwünschte Ereignisse Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Asthma-Kontrolle); Exazerbationen; Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen; HRQL/Aktivitäten des täglichen Lebens
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aubier 1999	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Äquivalenz)	Run-in: 2 W Behandlung: 28 W Follow-up <sup>c</sup> : 2 W	Gesamtzahl: 338 167 (Flu/Salm) 171 (Flu+Salm)  + 1 weitere Gruppe 165 (Flu)	Ort: <i>Deutschland,</i> <i>Frankreich,</i> <i>Niederlande,</i> Zentren: 55 Zeitraum: 31.05.1996- 10.11.1997	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; Schlaf-Score; Aktivitäten des täglichen Lebens; Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen; Therapiezufriedenheit

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Studiendesign (Art der Hypothese)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien in den Studien<sup>a</sup></b>
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Bateman 1998	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Äquivalenz)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up <sup>c</sup> : 2 W	Gesamtzahl: 244 121 (Flu/Salm) 123 (Flu+Salm)	Ort: <i>Großbritannien, Spanien, Südafrika, Portugal,</i> Zentren: 44 Zeitraum: 17.07.1996- 09.05.1997	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse
Chapman 1999	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Äquivalenz)	Run-in: 2 W Behandlung: 28 W Follow-up <sup>c</sup> : 2 W	Gesamtzahl: 371 180 (Flu/Salm) 191 (Flu+Salm)	Ort: <i>Kanada, Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden</i> Zentren: 43 Zeitraum: 03.07.1996- 23.07.1997	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse
<b>Kinder</b>					
van den Berg 2000	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Äquivalenz)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up <sup>c</sup> : 2 W	Gesamtzahl: 257 125 (Flu/Salm) 132 (Flu+Salm)	Ort: <i>Estland, Finnland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Südafrika, Schweden</i> Zentren: 35; Zeitraum: 11/96-09/97	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Studiendesign (Art der Hypothese)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien in den Studien<sup>a</sup></b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multi- zentrisch mit angeschlossener offener Phase (Überlegenheit)	Run-in: 10-14 Tage doppelblinde Phase: 1 M offene Phase: 6 M Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 439 215 (Bud/Form) 224 (Flu/Salm)  + eine weitere Gruppe Bud/Form mit symptomange- passster Dosierung, 219 Patienten	Ort: Dänemark, Finnland, Deutschland, Norwegen, Schweden, Niederlande Zentren: 93 Zeitraum: 10.10.2001- 21.12.2002	Primäre Zielgröße: zusammengesetzte Zielgröße WCAW (Well Controlled Asthma Week) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse
SAM40040 2004/Dahl 2006	<i>RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Überlegenheit)</i>	<i>Run-in: 2 W Behandlung: 24 W Follow-up<sup>c</sup>: 1 W (optional)</i>	<i>Gesamtzahl: 1397 700 (Bud/Form) 697 (Flu/Salm)</i>	<i>Ort: 18 europäische Länder Zentren: 178 Zeitraum: 26.11.2001- 13.01.2003</i>	<i>Primäre Zielgröße: Asthma- Exazerbationsrate Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse</i>
SAM40048 2003	<i>RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Überlegenheit)</i>	<i>Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up<sup>c</sup>: -</i>	<i>Gesamtzahl: 248 127 (Bud/Form) 121 (Flu/Salm)</i>	<i>Ort: Deutschland, Zentren: 27 Zeitraum: 16.08.2001- 02.09.2002</i>	<i>Primäre Zielgröße: FEV<sub>1</sub> (Veränderung in % vom Sollwert) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Studiendesign (Art der Hypothese)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien in den Studien<sup>a</sup></b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Kuna 2007 (Arm 1 und 2)	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch (Überlegenheit)	Run-in: 2 W Behandlung: 6 Monate Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 3335 1105 (Bud/Form) 1123 (Flu/Salm)  +1 weitere Gruppe: 1107 (Bud/Form SMART)	Ort: 16 Länder (Afrika, Asien, Europa, Mittel- und Südamerika) Zentren: 235 Zeitraum: 19.12.2003-11.03.2005	Primäre Zielgröße: Zeit bis zum Auftreten schwerer Exazerbationen Weitere Zielgrößen: leichte und schwere Exazerbationen; Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Tage ohne Bedarfsmedikation; nächtliches asthma-bedingtes Erwachen, Asthma-Kontrolle), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität (AQLQ(S)); Hospitalisierung/Notaufnahmebehandlung; Arztbesuche, Hausbesuche, Ambulanztransport

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Studiendesign (Art der Hypothese)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien in den Studien<sup>a</sup></b>
<b>Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit angepasster Dosisadaptation</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Vogelmeier 2005	RCT, offen, parallel, multizentrisch (Überlegenheit)	Run-in: 2 W Behandlung: 52 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 2143 1067 (Bud/Form SMART) 1076 (Flu/Salm)	Ort: - Zentren: 246, 16 Länder Zeitraum: -	Primäre Zielgröße: Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation Weitere Zielgrößen: schwere Exazerbationen (verschiedene Definitionen); Hospitalisierung / Notaufnahmebehandlung; Arztbesuche; Hausbesuche; Gabe von oralen Steroiden; Asthma-Symptome (Asthma-Kontroll- Fragebogen (ACQ-5), Gebrauch von Bedarfsmedikation); Lebensqualität (AQLQ(S)); <i>Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation</i> ; unerwünschte Ereignisse
<b>Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol</b>					
<b>Erwachsene</b>					
Papi 2007a	RCT, doppelblind, doppel-dummy, parallel, multizentrisch (Nichtunterlegen- heit)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 219 109 (BDP/Form) 110 (Bud/Form)	Ort: <i>Polen, Ukraine, Österreich</i> Zentren: 13 Zeitraum: <i>07.09.2004- 03.08.2005</i>	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Tage ohne Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Studiendesign (Art der Hypothese)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien in den Studien<sup>a</sup></b>
<b>Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>					
<i>Erwachsene</i>					
Papi 2007b	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch  (Nichtunterlegen- heit)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up <sup>c</sup> : -	Gesamtzahl: 228 115 (BDP/Form) 113 (Flu/Salm)	Ort: <i>Polen, Ukraine</i> Zentren: 12 Zeitraum: 29.11.2004- 28.09.2005-	Primäre Zielgröße: morgendlicher PEF Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Tage ohne Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse
<p>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller</p> <p>a: primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zuzuordnen sind  b: Efficacy-Auswertung nach 12 Wochen, Safety-Auswertung nach 24 Wochen  c: Follow-up: Nachbeobachtung nach Beendigung der Studienbehandlung  d: Es existiert eine weitere Gruppe mit alleiniger ICS-Therapie Woche 0-12, Woche 13-24 randomisiert auf Budesonid/Formoterol bzw. Formoterol + Budesonid  e: keine Information über Placebo-Inhaler verfügbar  f: keine eindeutige zeitliche Abgrenzung der Run-in-Phase</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; Bud: Budesonid; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; HRQL: Health related Quality of Life; M: Monat; PAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; PEF: Peak Expiratory Flow; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; Salm: Salmeterol; W: Woche; WCAW: Well Controlled Asthma Week</p>					

Tabelle 9: Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run- in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Jenkins 2006	Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (320/9 µg) 2 Inhalationen bid <sup>a</sup> + Inhaler 2: Placebo 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler <sup>®</sup>	Inhaler 1: Budesonid 400 µg 2 Inhalationen bid <sup>a</sup> + Inhaler 2: Formoterol 9 µg 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler <sup>®</sup>	ICS ≥ 4 Monate; in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn in einer konstanten Dosis von ≥ 750 µg/Tag	Fortführung der ICS- Behandlung Bedarfsmedikation Terbutalin (0,5 mg)	Bedarfsmedikation: Terbutalin (0,5 mg)
<b>Kinder</b>					
Pohunek 2006	Inhaler 1: Budesonid/Formoterol 80/4,5 µg, 2 Inhalationen bid <sup>a</sup> Inhalertyp: Turbohaler <sup>®</sup>	Inhaler 1: Budesonid 100 µg, 2 Inhalationen bid <sup>a</sup> Inhalertyp: Turbohaler <sup>®</sup> + Inhaler 2: Formoterol 4,5 µg, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: Turbohaler <sup>®</sup>	ICS ≥ 3 Monate, ≥30 Tage vor Studien- beginn in einer konstanten Dosis von 375-1000 µg/Tag	Fortführung der ICS- Behandlung + Bedarfsmedikation: kurz wirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: Terbutalin

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>					
<i>Erwachsene</i>					
Zetterström 2001	Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (160/4,5 µg) 2 Inhalationen bid <sup>a</sup> + Inhaler 2: Placebo 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler <sup>®</sup>	Inhaler 1: Budesonid 200 µg 2 Inhalationen bid <sup>a</sup> Inhaler 2: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler <sup>®</sup>	ICS ≥ 30 Tage vor Studienbeginn in einer konstanten Dosis von ≥ 500 µg/Tag	Fortführung der ICS- Behandlung + Bedarfsmedikation: kurz wirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: Terbutalin und Salbutamol
Rosenhall 2002	Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (160/4,5 µg), 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler <sup>®</sup>	Inhaler 1: Budesonid 160 µg, 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Formoterol 4,5 µg, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler <sup>®</sup>	ICS 400-1200 µg/Tag + täglicher Gebrauch von lang- oder kurz wirksamen Beta-2- Rezeptoragonisten	ICS-Dosis der Vorbehandlung weitergeführt + Bedarfsmedikation: kurz wirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: kurz wirksame Beta-2- Rezeptoragonisten Erlaubt: max. 2 Behand- lungszyklen mit oralen Steroiden zur Behand- lung von Exazerbatio- nen; Anticholinergika, i. v. Steroide, vernebelte Beta-2-Rezeptor- agonisten zur Not- fallbehandlung; nasale Steroide und Anti- histaminika (außer Terfanid) und okular/nasal verabreichte Cromoglicinsäure

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2003a+b	Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (160/4,5 µg) 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler®	Inhaler 1: Budesonid 160 µg 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler®	ICS 400-1200 µg/Tag + täglicher Gebrauch von lang- oder kurz wirksamen Beta-2- Rezeptoragonisten	ICS-Dosis der Vorbehandlung weitergeführt + Bedarfsmedikation: kurz wirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: kurz wirksame Beta-2- Rezeptoragonisten (Terbutaline und Salbutamol konstanter Hersteller, konstante Dosis)
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aubier 1999	Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (500/50 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	Inhaler 1: Fluticason 500 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	ICS kontinuierlich über 12 Wochen vor Run-in <u>und</u> Beclometason oder Budesonid 1500- 2000 µg/Tag oder Fluticason Propionat 750-1000 µg/Tag oder Flunisolide 1500- 2000 µg/Tag in deutschen Zentren 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol; regelmäßige Asthma- therapie (z. B. Anticholinergika, Theophyllin, Cromoglicat) unverändert weitergeführt

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>					
<b><i>Jugendliche und Erwachsene</i></b>					
Bateman 1998	Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (100/50 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus <sup>®</sup>	Inhaler 1: Fluticason 100 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus <sup>®</sup>	ICS kontinuierlich über 12 Wochen vor Run-in <u>und</u> Beclometason oder Budesonid 400- 500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200-250 µg/Tag 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol; Wiederaufnahme der regulären Asthma- Therapie nach Beendigung der Studienmedikation
Chapman 1999	Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (250/50 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus <sup>®</sup>	Inhaler 1: Fluticason 250 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus <sup>®</sup>	ICS kontinuierlich über 12 Wochen vor Run-in <u>und</u> Beclometason oder Budesonid 800- 1200 µg/Tag oder Fluticason Propionat 400-600 µg/Tag 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol; Wiederaufnahme der regulären Asthma- Therapie nach Beendigung der Studienmedikation

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>					
<b><i>Kinder</i></b>					
van den Berg 2000	Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (100/50 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus <sup>®</sup>	Inhaler 1: Fluticason 100 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus <sup>®</sup>	Beclometason, Flunisolid oder Budesonid 400- 500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200-250 µg/Tag 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol weitere Begleitmedikation erlaubt, wenn in konstanter Dosierung gegeben

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)	Doppelblinde Phase: Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (250/50 µg) 1 Inhalation bid, Inhalertyp: Diskus® Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid, Inhalertyp: Turbohaler® Offene Phase: Fluticason/Salmeterol (250/50 µg) 1 Inhalation bid	Doppelblinde Phase: Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (160/4,5 µg) 2 Inhalationen bid, Inhalertyp: Turbohaler® Inhaler 2: Placebo, 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus® Offene Phase: Budesonid/Formoterol (160/4,5 µg) 2 Inhalationen bid	ICS über ≥ 3 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 500-1200 µg (Budesonid- Äquivalent) mit oder ohne LABA oder anderer zusätzlicher Behandlung	ICS-Dosis weiter + Bedarfsmedikation	Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin
SAM40040 2004/Dahl 2006	<i>Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (250/50 µg), 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus® + Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: BADPI</i>	<i>Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (200/6 µg), 2 Inhalationen bid Inhalertyp: BADPI + Inhaler 2: Placebo, 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus®</i>	<i>BDP 1000-2000 µg/Tag oder äquivalente Medikation wie, Budesonid 800-1600 µg/Tag oder Fluticason 500-1000 µg/Tag oder QVAR für mindestens 4 Wochen vor Run-in</i>	<i>ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol</i>	<i>Bedarfsmedikation: Salbutamol; individuelle ICS-Dosis (40-60mg Prednisolon oder äquivalente Medikation, täglich für 10 Tage) falls indiziert für die Behandlung von Asthma-Exazerbationen</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
SAM40048 2003	<i>Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (250/50 µg) 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus® + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: Turbohaler®</i>	<i>Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (200/6 µg) 1 Inhalation bid Inhalertyp: Turbohaler® + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus®</i>	<i>BDP 1000 µg oder Budesonid 800 µg oder Flunisolid 1000 µg oder Fluticason 500 µg (jeweils pro Tag) 4 Wochen vor Run-in</i>	<i>ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol</i>	<i>Bedarfsmedikation: Salbutamol; weitere Asthma-Medi- kation erlaubt (konstante Dosierung); nicht erlaubt: orale Beta-2- Rezeptoragonisten, lang wirksame inhalative Beta-2-Rezeptor- agonisten, orale oder parenterale Steroide (außer bei Asthma- Exazerbation)</i>
Kuna 2007 (Arm 1 und 2)	<i>Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol (125/25 µg) 2 Inhalationen bid Inhalertyp: Evohaler™ pMDI + Placebo Inhalertyp: Turbohaler®</i>	<i>Inhaler 1: Budesonid/Formoterol (320/9 µg) 1 Inhalation bid Inhalertyp: Turbohaler® + Placebo Inhalertyp: Evohaler™ pMDI</i>	<i>ICS über ≥ 3 Monate ≥ 500 µg/Tag Budesonid oder Fluticason (oder ≥ 1000 µg/Tag eines anderen ICS) für ≥ 1 Monat</i>	<i>Reguläre ICS und Terbutalin</i>	<i>Bedarfsmedikation: Terbutalin</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in-Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>					
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Vogelmeier 2005	Erhaltungstherapie: Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 2 Inhalationen bid in W1 bis W 4; 2 oder 4 Inhalationen/ Tag in W5 bis W52 <sup>b</sup> Inhalertyp: Turbohaler® + Bedarfstherapie: zusätzliche Inhalationen Budesonid/Formoterol Fixkombination bei Bedarf (SMART-Schema) Inhalertyp: Turbohaler®	Erhaltungstherapie: Fluticason/Salmeterol 250/50 µg 1 Inhalation bid in W1 bis W4; 100/50 µg; 250/50 µg oder 500/50 µg bid in W5 bis W52 <sup>b</sup> Inhalertyp: Diskus® + Bedarfstherapie: Salbutamol als Bedarfsmedikation Inhalertyp: DPI oder pMDI	Budesonid oder Fluticason ≥ 500 µg oder anderes ICS ≥ 1000 µg (jeweils pro Tag) für ≥ 1 Monat vor Run-in	ICS-Dosis weiter (≥ 500µg/ Tag), ± LABA plus SABA bei Bedarf	nach Randomisierung war bei Bedarf weitere Erhaltungstherapie erlaubt Beschreibung der Bedarfstherapie in Spalten 2 und 3

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
<b>Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol</b>					
<i>Erwachsene</i>					
Papi 2007a	Inhaler 1: Beclometason/Formoterol 100/6 µg, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: pMDI + Placebo Inhalertyp: DPI	Inhaler 1: Budesonid/Formoterol 200/6 µg, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: DPI + Placebo Inhalertyp: pMDI	ICS ≤ 1000 µg pro Tag (BDP-Äquivalent) ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn in konstanter Dosierung	ICS unverändert; Salbutamol als Bedarfsmedikation zu jeder Zeit gestattet; inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate oder Natrium- Nedocromil und Theophyllin, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten während der Studie in unveränderter Dosierung weitergenommen werden	Salbutamol als Bedarfsmedikation zu jeder Zeit gestattet; orale Korticoesteriode nur im Fall von Asthma- Exazerbationen gestattet; inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate oder Natrium- Nedocromil und Theophyllin, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten während der Studie in unveränderter Dosierung weitergenommen werden

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
<b>Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>					
<b>Erwachsene</b>					
Papi 2007b	Inhaler 1: Beclometason/Formoterol 100/6 µg, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: pMDI	Inhaler 1: Fluticason/Salmeterol 125/25 µg, 2 Inhalationen bid Inhalertyp: pMDI	ICS ≤ 1000 µg pro Tag (BDP äquivalent) ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn in konstanter Dosierung	ICS unverändert; Salbutamol als Bedarfsmedikation zu jeder Zeit gestattet; inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate oder Natrium- Nedocromil und Theophyllin, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten während der Studie in unveränderter Dosierung weitergenommen werden	Salbutamol als Bedarfsmedikation zu jeder Zeit gestattet; orale Korticoesteriode nur im Fall von Asthma- Exazerbationen gestattet; inhalative oder orale Natrium-Cromoglycate oder Natrium- Nedocromil und Theophyllin, die zu Studienbeginn eingenommen wurden, konnten während der Studie in unveränderter Dosierung weitergenommen werden
<p>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40048 und zu SAM40040/Dahl 2006 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller</p> <p>a: Die unterschiedlichen Dosisangaben eines Wirkstoffs in der Kombination bzw. als Einzelpräparat sind durch unterschiedliche Messtechniken bedingt. Die höhere Dosis bezeichnet die abgemessene Dosis („metered“, „ex actuator“), die niedrigere Dosis entspricht der verabreichten Dosis („ex valve“)</p> <p>b: Die Dosierung der Erhaltungstherapie konnte an geplanten Studienvisiten oder an zusätzlichen Studienvisiten abhängig vom Ausmaß der Asthma-Symptomatik angepasst werden.</p> <p>BADPI: Breath Actuated Dry Powder Inhaler; BDP: Beclometasondipropionat; bid: zweimal tägliche Gabe; DPI: dry powder inhaler; ICS: inhalatives Glukokortikosteroid; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; pMDI: pressurised metered dose inhaler; QVAR: Beclometason dipropionat HFA</p>					

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>N</b>	<b>Alter [Jahre]<sup>a</sup></b>	<b>Geschlecht m/w [%]</b>	<b>FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn [% Sollwert]<sup>b</sup></b>	<b>Dauer der Erkrankung [Jahre]<sup>a</sup></b>	<b>Studien- abbrecher n (%)</b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Jenkins 2006						
Bud/Form	226	46 (13-79)	36/64	67	8 (1-56)	30 (13,3)
Bud+Form	115	47 (12-79)	40/60	65	10 (1-66)	11 (9,6)
<i>Kinder</i>						
Pohunek 2006						
Bud/Form	216	8 (4-11)	65/35 <sup>e</sup>	92 (50-166)	3 (0-10)	14 (6,5) <sup>e</sup>
Bud+Form	201	8 (4-11)	68/32 <sup>e</sup>	93 (45-169)	3 (0-10)	11 (5,5) <sup>e</sup>
<i>Erwachsene</i>						
Zetterström 2001						
Bud/Form	123	47 (18-78)	53/47	74	19,1	20 (16,3)
Bud+Form	115	45 (18-77)	50/50	75	16,9	17 (14,8)
Rosenhall 2002						
Bud/Form	390	45 (18-81)	43/57	94 (37-149)	16,2 (1-67)	25 (6,4) <sup>f</sup>
Bud+Form	196	44 (18-78)	45/55	95 (50-155)	15,2 (1-63)	21 (10,7)
Rosenhall 2003a+b						
Bud/Form	218	44 (18-78)	44/56	94 (52-139)	17,9 (1-61)	12 (5,5) <sup>g</sup>
Bud+Form	103	43 (19-78)	49/51	96 (61-139)	16,2 (1-63)	15 (14,6) <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>N</b>	<b>Alter [Jahre]<sup>a</sup></b>	<b>Geschlecht m/w [%]</b>	<b>FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn [% Sollwert]<sup>b</sup></b>	<b>Dauer der Erkrankung [Jahre]<sup>a</sup></b>	<b>Studien- abbrecher n (%)</b>
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Aubier 1999						
Flu/Salm	167	46 (12-78)	57/43	72 (1)	$< 0,5 = 1$ $\geq 0,5 - < 1 = 2$ $\geq 1 - < 5 = 40$ $\geq 5 - < 10 = 36$ $\geq 10 - < 15 = 25$ $\geq 15 = 63$	31 (19)
Flu+Salm	171	48 (19-79)	50/50	72 (1)	$< 0,5 = 0$ $\geq 0,5 - < 1 = 3$ $\geq 1 - < 5 = 38$ $\geq 5 - < 10 = 33$ $\geq 10 - < 15 = 27$ $\geq 15 = 70$	28 (16)
Bateman 1998						
Flu/Salm	121	33 (12-78)	44/56	75 (1)	$< 0,5 = 0$ $\geq 0,5 - < 1 = 2$ $\geq 1 - < 5 = 29$ $\geq 5 - < 10 = 16$ $\geq 10 - < 15 = 20$ $\geq 15 = 54$	18 (15)
Flu+Salm	123	33 (12-76)	41/59	76 (1)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 4$ $\geq 1 - < 5 = 20$ $\geq 5 - < 10 = 27$ $\geq 10 - < 15 = 25$ $\geq 15 = 44$	17 (14)

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N	Alter [Jahre] <sup>a</sup>	Geschlecht m/w [%]	FEV <sub>1</sub> zu Studienbeginn [% Sollwert] <sup>b</sup>	Dauer der Erkrankung [Jahre] <sup>a</sup>	Studien- abbrucher n (%)
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Chapman 1999						
Flu/Salm	180	43 (13-73)	51/49	75 (1)	< 0,5 = 3 ≥ 0,5- < 1 = 3 ≥ 1- < 5 = 34 ≥ 5- < 10 = 39 ≥ 10- < 15 = 20 ≥ 15 = 81	20 (11)
Flu+Salm	191	41 (15-75)	43/57	77 (1)	< 0,5 = 3 ≥ 0,5- < 1 = 12 ≥ 1- < 5 = 29 ≥ 5- < 10 = 39 ≥ 10- < 15 = 39 ≥ 15 = 69	16 (8)
<i>Kinder</i>						
van den Berg 2000						
Flu/Salm	125	7,6 (4-11) 4-5 = 28 6-7 = 34 8-11 = 63	64/36	86 (2)	< 0,5 = 4 ≥ 0,5- < 1 = 7 ≥ 1- < 5 = 70 ≥ 5- < 10 = 43 ≥ 10- < 15 = 1	5 (4)
Flu+Salm	132	7,6 (4-11) 4-5 = 26 6-7 = 34 8-11 = 72	54/46	84 (1)	< 0,5 = 4 ≥ 0,5- < 1 = 6 ≥ 1- < 5 = 75 ≥ 5- < 10 = 4 ≥ 10- < 15 = 2	5 (4)

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N	Alter [Jahre] <sup>a</sup>	Geschlecht m/w [%]	FEV <sub>1</sub> zu Studienbeginn [% Sollwert] <sup>b</sup>	Dauer der Erkrankung [Jahre] <sup>a</sup>	Studien- abbrecher n (%)
<b>Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)						
Bud/Form	215	46 (13-85)	45/55	84 (45-156)	12 (1-60)	31 (14)
Flu/Salm	224	46 (14-78)	49/51	85 (50-134)	12 (1-62)	25 (11)
SAM40040 2004/Dahl 2006						
Bud/Form	700	47 (18-82)	41/59	78 (41-146)	< 1 = 31 ≥ 1- < 5 = 128 ≥ 5- < 10 = 146 ≥ 10- < 15 = 108 ≥ 15- < 20 = 80 ≥ 20- < 24 = 60 > 25 = 144	62/697 (9)
Flu/Salm	697	46 (18-91)	44/56	79 (33-137)	< 1 = 31 ≥ 1- < 5 = 147 ≥ 5- < 10 = 125 ≥ 10- < 15 = 97 ≥ 15- < 20 = 77 ≥ 20- < 24 = 72 > 25 = 145	71/694 (10)
SAM40048 2003						
Bud/Form	127	49 (20-78)	38/62	66 (8) <sup>e</sup>	<i>n. g.</i>	6 (4,7)
Flu/Salm	121	47 (19-71)	47/53	65 (9) <sup>e</sup>		7 (5,8)
Kuna 2007						
Bud/Form	1105	38 (12-83)  12-17=213 18-64=841 ≥65=67	41/59	73 (14) <sup>c</sup>	10 (1-69)	59 (5,3) <sup>e</sup>
Flu/Salm	1123	38 (12-83)  12-17=211 18-64=840 ≥65=72	43/57	73 (14) <sup>c</sup>	10 (0-66)	49 (4,4) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>N</b>	<b>Alter [Jahre]<sup>a</sup></b>	<b>Geschlecht m/w [%]</b>	<b>FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn [% Sollwert]<sup>b</sup></b>	<b>Dauer der Erkrankung [Jahre]<sup>a</sup></b>	<b>Studien- abbrecher n (%)</b>
<b>Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Vogelmeier 2005						
Bud/Form SMART	1067	45 (12-80) <i>12-17=37 18-64=885 ≥65=145</i>	42/58 <sup>c</sup>	73 (28-100)	13 (1-75)	119 (11,1) <sup>d,e</sup>
Flu/Salm	1076	45 (12-84) <i>12-17=39 18-64=890 ≥65=147</i>	40/60 <sup>c</sup>	73 (39-115)	12 (0-74)	150 (13,9) <sup>d,e</sup>
<b>Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol</b>						
<i>Erwachsene</i>						
Papi 2007a						
BDP/Form	109	43 (19-65)	42/58	71 (11) <sup>c</sup>	12 (1-45)	6 (5,5) <sup>e</sup>
Bud/Form	110	46 (21-66)	42/58	69 (10) <sup>c</sup>	12 (1-48)	13 (11,8) <sup>e</sup>
<b>Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>						
<i>Erwachsene</i>						
Papi 2007b						
BDP/Form	115	47 (20-65)	45/55	68 (10) <sup>c</sup>	10 (1-35)	1 (0,9) <sup>e</sup>
Flu/Salm	113	50 (20-64)	43/58	67 (10) <sup>c</sup>	9 (1-38)	2 (1,8) <sup>e</sup>
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller.						
a: Mittelwert (Spannweite), gegebenenfalls gerundet bzw. Zahl der Patienten in den genannten Kategorien						
b: Mittelwert (Spannweite) bzw. Mittelwert (Standardfehler)						
c: Mittelwert (Standardabweichung)						
d: alle Genannten zusammengefasst						
e: Eigenberechnung der Prozentangabe						
f: Ein Patient wurde randomisiert, aber hat die Studienmedikation nicht bekommen und wurde daher hier nicht aufgeführt						
g: Studienabbrecher in der Extensionsstudie; Patienten, die nicht in die Fortführung der Studie eingewilligt haben: 8 (3,7 %) in der Bud/Form-Gruppe und 5 (4,9 %) in der Bud+Form-Gruppe						
BDP: Beclomethason Dipropionat; Bud: Budesonid; FEV <sub>1</sub> : Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; w: weiblich; n. g.: nicht genannt						

### 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Ergebnisse der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität werden in Tabelle 11 vorgestellt. Als mängelfrei bezüglich der Studien- und Publikationsqualität wurden insgesamt 9 von 16 Studien (56 %) eingestuft (Jenkins 2006, Aubier 1999, Chapman 1999, van den Berg 2000, SAM40040 2004/Dahl 2006, SAM40048 2003, Kuna 2007, Papi 2007a, Papi 2007b), leichte Mängel wurden bei 2 Studien (13 %) gesehen (Zetterström 2001, Vogelmeier 2005) und grobe Mängel wiesen 5 Studien (31 %) auf (Pohunek 2006, Rosenhall 2002, Rosenhall 2003a+b; Bateman 1998, Aalbers 2004). Relativ häufig wurden das Randomisierungsverfahren, das Concealment und die Verblindung nicht adäquat beschrieben. Unklar blieb häufig auch die konkrete Umsetzung des ITT-Prinzips, da nicht immer nachzuvollziehen war, wie mit den Daten von Studienabbrechern umgegangen wurde bzw. wie die Fallzahl in der konkret ausgewerteten Gruppe war.

#### *a) Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol*

Die Einschätzung „grobe Mängel“ bei Pohunek 2006 resultierte aus der unklaren Verblindung im Hinblick auf die fehlende Beschreibung des Placebo-Inhalers, dem unklaren Concealment, dem unklaren Umgang mit fehlenden Werten in der ITT-Analyse und der fehlenden Benennung von Abbruchgründen für die einzelnen Gruppen. Diese wurden nur für die gesamte Patientengruppe dargestellt. In der Arbeit von Zetterström 2001 wurde das Concealment nicht ausreichend beschrieben. Auch der Umgang mit Studienabbrechern in den Analysen blieb unklar. Dass die Fallzahlplanung, die adäquat durchgeführt wurde, sich an der Hauptfragestellung, dem Vergleich mit der alleinigen ICS-Gabe orientiert, wurde nicht nachteilig interpretiert. In der Publikation von Jenkins 2006 wurden alle für die methodische Beurteilung notwendigen Parameter ausreichend beschrieben und die Bedingungen erfüllt, um diese Studie als mängelfrei zu beurteilen. In den Publikationen von Rosenhall 2002, 2003a+b wurde bezüglich der Randomisierung berichtet, dass eine 2:1-Verteilung der Patienten zugunsten der kombinierten Gabe angestrebt wurde, nähere Angaben zur Randomisierungsmethodik und dem Concealment fehlten aber. Als Mangel wurde festgehalten, dass diese Studie nicht verblindet war, obwohl dies relativ einfach möglich gewesen wäre. Zur Fallzahlplanung wurde lediglich berichtet, dass angestrebt wurde, mehr als 300 Patienten in die Bud/Form-Gruppe zu randomisieren. Die Hintergründe für diese Abschätzung blieben unklar. In der Publikation Rosenhall 2002 blieb weiterhin unklar, wie mit fehlenden Werten in der ITT-Analyse von Wirksamkeitsparametern umgegangen wurde. Weiterhin bestand eine Unklarheit bezüglich der Anzahl von asthmabedingten Studienabbrechern. Im Text werden 7 solche Fälle für die Bud/Form-Gruppe und 5 für die Bud+Form-Gruppe beschrieben. In Tabelle 3 der Publikation wurden dagegen 2,3 % (entspricht 9 Fällen) für die Bud/Form-Gruppe und 3,1 % (entspricht 6 Fällen) für die Bud+Form-Gruppe angegeben. In der Zusammenschau dieser Gegebenheiten wurden die Publikationen als mit groben Mängeln behaftet eingestuft.

*b) Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol*

Für die 4 Studien des Vergleichs Flu/Salm vs. Flu+Salm blieb unklar, ob das Verfahren zur Ersetzung fehlender Werte konservativ war. In den Studien von Aubier 1999, Chapman 1999 und van den Berg 2000 wurden darüber hinaus keine Mängel festgestellt. In der Studie von Bateman 1998 bestand ein grober Mangel in der Publikationsqualität in der Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen und deren Interpretation (siehe entsprechende Fußnote in Tabelle 11).

*c) Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

In den Studien Kuna 2007, SAM40040 2004/Dahl 2006 und SAM40048 2003 wurden keine Mängel gesehen. Die Studie von Aalbers 2004 war nicht durchgängig verblindet, zudem war der Umgang mit Werten von Studienabbrechern unklar, sodass die Studien- und Publikationsqualität als mit groben Mängeln behaftet angesehen wurde.

*d) Budesonid/Formoterol SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation*

Insgesamt wurden „leichte Mängel“ in der Studie von Vogelmeier 2005 aufgrund der unklaren ITT-Analyse festgestellt. Die Randomisierung und das Concealment wurden adäquat durchgeführt. Eine Verblindung der Patienten, des Prüfarztes und der Datenerhebung lag nicht vor. Ein Ziel der Studie war zu untersuchen, ob das Bud/Form SMART Regime im Vergleich zum Einsatz der Flu/Salm-Fixkombination plus Salbutamol zu einer verbesserten Adhärenz führt. Endpunkt der Studie war allerdings nicht die Adhärenz, sondern die Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation und damit ein patientenrelevanter Endpunkt. Für diese Fragestellung erschien ein offenes Design angemessen (siehe Kapitel 6.5). Das offene Design führte somit nicht zur Einschränkung der Studienqualität. Angaben zur geplanten Fallzahl lagen vor und Studienabbrecher und deren Abbruchgründe wurden ebenfalls genannt.

*e) Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol*

Die Studie von Papi 2007a wies zunächst Differenzen zwischen Publikation und Studienbericht im Hinblick auf die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf. In der Originalarbeit wurden medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse nicht als solche bezeichnet und damit konnte es zu einer falschen Einschätzung der Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen in der Publikation kommen. Dies führte im Vorbericht zur Einschränkung der Studien- und Publikationsqualität und zur Bewertung „grobe Mängel“. Nach der Publikation des Vorberichts wurde von den Autoren der Publikation ein Erratum eingereicht, das die Angaben zu medikamentenassoziierten Ergebnissen richtigstellte. Dadurch wurde der Mangel behoben und die Studie konnte als mängelfrei eingestuft werden.

*f) Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol*

Für den Vergleich BDP/Form vs. Flu/Salm (Papi 2007b) lag ein adäquates Randomisierungs- und Verblindungsverfahren vor, aufgrund dessen auch das Concealment als adäquat eingeschätzt wurde. Die Fallzahlplanung war ebenfalls beschrieben. Die Anzahl der Studienabbrecher und die Abbruchgründe wurden für beide Gruppen berichtet. Weiterhin wurden die ITT-Analyse nachvollziehbar berichtet. Aufgrund dieser Einschätzung und der vorhandenen Datenkonsistenz wurde die Studie mit „keine Mängel“ bewertet.

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Randomisierung/ Concealment adäquat</b>	<b>Verblindung<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahl- planung<sup>b</sup></b>	<b>Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>ITT-Analyse adäquat</b>	<b>Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation</b>	<b>Studien- und Publikations- qualität<sup>c</sup></b>
<b>Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol</b>							
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>							
Jenkins 2006	ja/ja	ja	adäquat	ja/teilweise	ja	nein	keine Mängel
<i>Kinder</i>							
Pohunek 2006	unklar/unklar	unklar	adäquat	ja/teilweise	unklar	nein	grobe Mängel <sup>e</sup>
<i>Erwachsene</i>							
Zetterström 2001	ja/unklar	ja	adäquat <sup>f</sup>	ja/ja	unklar	nein	leichte Mängel
Rosenhall 2002	unklar/unklar	nein	nicht durchgeführt <sup>g</sup>	ja/ja	unklar <sup>h</sup>	ja <sup>i</sup>	grobe Mängel <sup>i</sup>
Rosenhall 2003a+b	unklar/unklar	nein	nicht durchgeführt <sup>g</sup>	ja/ja	ja	nein	grobe Mängel <sup>i</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Randomisierung/ Concealment adäquat</b>	<b>Verblindung<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahl- planung<sup>b</sup></b>	<b>Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>ITT-Analyse adäquat</b>	<b>Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation</b>	<b>Studien- und Publikations- qualität<sup>c</sup></b>
<b>Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol</b>							
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>							
Aubier 1999	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar <sup>k</sup>	nein	keine Mängel <sup>l</sup>
Bateman 1998	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar <sup>k</sup>	ja <sup>m</sup>	grobe Mängel <sup>n</sup>
Chapman 1999	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar <sup>k</sup>	nein	keine Mängel
<i>Kinder</i>							
van den Berg 2000	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar <sup>k</sup>	nein	keine Mängel
<b>Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>							
Aalbers 2004	<i>ja/ja</i>	(nein) <sup>o</sup>	<i>adäquat</i>	<i>ja/teilweise</i>	unklar	nein	grobe Mängel <sup>l</sup>
SAM40040 2004/Dahl 2006	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	nein	keine Mängel
SAM40048 2003	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>keine Mängel</i>
Kuna 2007	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>keine Mängel</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

<b>Prüfpräparat Studienpopulation Studie</b>	<b>Randomisierung/ Concealment adäquat</b>	<b>Verblindung<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahl- planung<sup>b</sup></b>	<b>Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt</b>	<b>ITT-Analyse adäquat</b>	<b>Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation</b>	<b>Studien- und Publikations- qualität<sup>c</sup></b>
<b>Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>							
Vogelmeier 2005	ja/ja	nein	adäquat	ja/ja	unklar	nein	leichte Mängel
<b>Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol</b>							
Papi 2007a	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	ja	nein	keine Mängel
<b>Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol</b>							
Papi 2007b	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	ja	nein	keine Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Kursive Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller

a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Datenerhebung

b: Fallzahlplanung inadäquat, wenn fehlende oder unzureichende Angaben

c: Definition: *keine Mängel*: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d. h. unwesentliche Mängel  
*leichte Mängel*: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage nicht infrage zu stellen  
*grobe Mängel*: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage infrage zu stellen

d: ITT-Definition: randomisiert, 1 Dosis Medikation, ausreichende Daten für den primären Endpunkt; unklar, was ausreichende Daten sind, Zahl der ausgewerteten Patienten unklar

e: grober Mangel wegen unklarer Verblindung, unklaren Concealments, unvollständiger Nennung der Abbruchgründe und unklarer ITT

f: adäquate Fallzahlkalkulation für den Vergleich Bud/Form vs. Bud, keine Kalkulation für den Vergleich Bud/Form vs. Bud+Form

g: Fallzahl basiert auf Anforderung der Behörden im Rahmen der Zulassung und ist in diesem Zusammenhang (Primärziel: Sicherheit) adäquat

h: ITT-Analyse nachvollziehbar für unerwünschte Wirkungen; für Wirksamkeit Zielgrößen unklar; keine Beschreibung, wie mit fehlenden Werten verfahren wurde

i: Diskrepanz zwischen Tabelle 3 und Text bezüglich der Studienabbrecher aufgrund von Asthma-Symptomen

j: grober Mangel wegen fehlender Verblindung und unklarer ITT-Analyse

k: unklar, ob Umgang mit fehlenden Werten konservativ ist

l: 3-armige Studien, primärer Vergleich war in der Publikation nicht spezifiziert; Information zum primären Vergleich wurde im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht A05-13 eingereicht (primärer Vergleich: Fixkombination versus Fluticason + Salmeterol)

m: Es wird in der Schlussfolgerung des Abstrakts „Äquivalenz“ festgestellt, obwohl statistisches Äquivalenzkriterium verfehlt wurde

n: grober Mangel wegen falscher Interpretation des Studienergebnisses in der Schlussfolgerung (Abstrakt) der Publikation („The new combination inhaler was as effective and well tolerated as the two drugs administered individually...“); im Ergebnisteil der Publikation wird das Ergebnis richtig beschrieben („The 90 % CI (of PEFr) was outside the equivalence interval of  $\pm 15$  L/min ...“), in der Schlussfolgerung des Studienberichts wurde das Ergebnis richtig interpretiert („The results of this study indicated that the combination product showed slightly greater improvement in mean morning PEFr for Weeks 1-12 and did not show equivalence with the concurrent therapy in the primary endpoint.“)

o: nur Monat 1 verblindet, Monate 2 bis 6 offen

ITT: Intention-to-treat

### 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die Therapieziele, anhand derer die Nutzenbewertung der fixen Kombination von lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten und inhalativem Glukokortikosteroid vorgenommen werden soll, wurden im Berichtsplan spezifiziert (siehe Kapitel 4.1.3).

Daten zum Effekt der Präparate bezüglich der Asthma-Symptomatik waren allen 6 Vergleichen, wenn auch in unterschiedlicher Operationalisierung, zu entnehmen. Einflüsse auf Exazerbationsraten konnten außer für den Vergleich Flu/Salm vs. Flu+Salm für alle anderen Vergleiche berichtet werden. Auswertungen für die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, d. h. Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen, waren für die Vergleiche Bud/Form vs. Bud+Form, Flu/Salm vs. Flu+Salm, Bud/Form vs. Flu/Salm und Bud/Form SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation angegeben. Unerwünschte Ereignisse waren wieder Gegenstand aller Studienpublikationen. Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens wurden für die Vergleiche Bud/Form vs. Bud+Form, Flu/Salm vs. Flu+Salm, Bud/Form vs. Flu/Salm und Bud/Form SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation berichtet. Die Therapiezufriedenheit wurde nur in je einer Studie für die Vergleiche von Bud/Form vs. Bud+Form, Flu/Salm vs. Flu+Salm und Bud/Form SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation untersucht.

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen Studien waren hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf asthmabedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Nutzen der ICS/LABA-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter lagen deshalb keine Belege vor.

#### 5.3.1 Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol

##### 5.3.1.1 Asthma-Symptomatik

Die Verbesserung der Asthma-Symptomatik ist ein wichtiges Therapieziel bei einer Behandlung, die nicht auf „Heilung“ zielt, sondern ein möglichst unbeeinträchtigtes Leben trotz einer chronischen Erkrankung ermöglichen soll. In den Studien kamen unterschiedliche Instrumente zur Erfassung der Schwere einer Asthma-Symptomatik zum Einsatz. Am häufigsten wurde die Anwendung von Score-Systemen berichtet. Hierzu wurden die Patienten aufgefordert, auf Tagebuchkarten (diary cards) das Auftreten von Asthma-Symptomen und ihren Schweregrad zu notieren. Dabei verwendeten manche Score-Systeme Symptomlisten, andere benutzten numerische Rating-Skalen zur Beschreibung der Asthma-Symptomatik. Darüber hinaus wurden einzelne Symptome wie Asthmabedingtes nächtliches Erwachen dokumentiert.

Ergänzend zu den direkten Parametern der Asthma-Symptomatik wurden von Jenkins 2006, Pohunek 2006 und Zetterström 2001 der Einsatz von Bedarfsmedikation als Maß für eine Symptomatik, die die Patienten als behandlungsbedürftig erlebten, sowie ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tagen ohne Symptome, ohne Bedarfsmedikation und ohne nächtliches Erwachen (Asthma-Kontrolle) ausgewertet. In der Studie von Rosenhall wurde zur Erfassung der Asthma-Symptomatik ein validiertes Instrument, der Asthma Control Questionnaire (ACQ), verwendet. Der ACQ enthält 5 Items zur Asthma-Symptomatik, 1 Item zur Lungenfunktion und 1 Item zum Gebrauch von Bedarfsmedikation. Der Patient schätzt seinen Zustand für jedes Item auf einer 7-stufigen Skala von 0 = gute Kontrolle bis 6 = schwere Asthma-Probleme ein. Aus den Einzelwerten wird ein zusammenfassender Score berechnet, der Aufschluss über die Ausmaße der Kontrolle der Asthma-Symptomatik gibt (gleiche Gewichtung aller Items; Summen-Score als Mittelwert der Einzel-Scores; Wertebereich des Summen-Scores: 0-6). Da der Gesamtscore dieses Instruments teilweise durch den Surrogatparameter FEV<sub>1</sub> bestimmt wird, flossen die Ergebnisse des ACQ nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern wurden nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik dar.

Tabelle 12: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Asthma-Symptomatik

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>			
Jenkins 2006 Bud/Form; N = 226 Bud+Form; N = 115 12 W	Veränderung des Asthma-Symptom-Score <sup>a</sup> von Ausgangswerten (Run-in) <sup>b</sup>	Bud/Form Bud+Form	-0,62 -0,66
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		0,04; 95 %-KI: (-0,14; 0,22)
	Veränderung des Anteils symptomfreier Tage <sup>c</sup> (%) von Ausgangswerten (Run-in) <sup>b</sup>	Bud/Form Bud+Form	31,2 % 32,2 %
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		-1; 95 %-KI: (-8,2; 6,2)
<b>Kinder</b>			
Pohunek 2006 <sup>f</sup> Bud/Form; N = 216 Bud+Form; N = 201 12 W	Asthma-Symptom-Score <sup>a</sup> (Gesamt)	Bud/Form Bud+Form	Studienbeginn Behandlung <sup>g</sup> 1,5 0,8 1,5 0,8
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,05; 95 %-KI: (-0,17; 0,07) p = 0,40</i>
	Veränderung des Asthma-Symptom-Score (Nacht) zu Baseline		<i>Mittelwertdifferenz: -0,03; 95 %-KI: (-0,09; 0,02) p = 0,25</i>
	Veränderung des Asthma-Symptom-Score (Tag) zu Baseline		<i>Mittelwertdifferenz: -0,01; 95 %-KI: (-0,08; 0,06) p = 0,71</i>
	Nächtliches Erwachen (%)	Bud/Form Bud+Form	Studienbeginn Behandlung <sup>g</sup> 18,4 % 6,8 % 17,0 % 7,1 %
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,8; 95 %-KI: (-3,0; 1,5) p = 0,50</i>
	Symptomfreie Tage (%)	Bud/Form Bud+Form	Studienbeginn Behandlung <sup>g</sup> 19,5 % 52,5 % 17,7 % 50,6 %
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: 0,4; 95 %-KI: (-5,2; 6,0) p = 0,89</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Asthma-Symptomatik

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Kinder</b>				
Pohunek 2006 <sup>f</sup> Bud/Form; N = 216 Bud+Form; N = 201 12 W	Asthma-Symptom-Score <sup>a</sup> (Gesamt)	Bud/Form	Studienbeginn	Behandlung <sup>g</sup>
		Bud/Form	1,5	0,8
	Bud+Form	1,5	0,8	
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,05; 95 %-KI: (-0,17; 0,07) p = 0,40</i>	
	Veränderung des Asthma-Symptom-Score (Nacht) zu Baseline			
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,03; 95 %-KI: (-0,09; 0,02) p = 0,25</i>	
	Veränderung des Asthma-Symptom-Score (Tag) zu Baseline			
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,01; 95 %-KI: (-0,08; 0,06) p = 0,71</i>	
	Nächtliches Erwachen (%)		Studienbeginn	Behandlung <sup>g</sup>
		Bud/Form	18,4 %	6,8 %
Bud+Form		17,0 %	7,1 %	
<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,8; 95 %-KI: (-3,0; 1,5) p = 0,50</i>		
Symptomfreie Tage (%)		Studienbeginn	Behandlung <sup>g</sup>	
	Bud/Form	19,5 %	52,5 %	
	Bud+Form	17,7 %	50,6 %	
<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: 0,4; 95 %-KI: (-5,2; 6,0) p = 0,89</i>		

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Asthma-Symptomatik

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>Erwachsene</i>			
Zetterström 2001 Bud/Form; N = 123 Bud+Form; N = 115 12 W	Veränderung des Asthma-Symptom-Score von Ausgangswerten (Run-in) <sup>b</sup>	Bud/Form Bud+Form	-0,52; 95 %-KI: (-0,65; -0,39) -0,44; 95 %-KI: (-0,57; -0,31)
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		-0,08 (n. s.)
	Veränderung des Anteils symptomfreier Tage (%) von Ausgangswerten (Run-in) <sup>b</sup>	Bud/Form Bud+Form	25,0 %; 95 %-KI: (19,5; 30,6) 22,3 %; 95 %-KI: (16,6; 28,0)
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		2,7 % (n. s.)
	Veränderung des Anteils von Nächten mit asthmabedingtem Erwachen (%) von Ausgangswerten (Run-in) <sup>b</sup>	Bud/Form Bud+Form	-8,4 %; 95 %-KI: (-11,4; -5,4) -5,6 %; 95 %-KI: (-8,7; -2,5)
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		-2,8 % (n. s.)
<p>Kursiv gedruckte Daten stammen aus den Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers</p> <p>a: Asthma-Symptom-Score: 0-6; Summe aus Tag- und Nacht-Bewertung auf jeweils einer Skala von 0-3</p> <p>b: Änderung zwischen den letzten 10 Tagen der Run-in-Phase (Mittelwert) und W 1-12 der Behandlung (Mittelwert über die gesamte Behandlungsperiode)</p> <p>c: symptomfreie Tage: ein Tag und eine Nacht ohne Symptome (Symptom-Score = 0) und ohne asthmabedingtes nächtliches Erwachen</p> <p>d: mittlere Änderung zwischen Studienbeginn (Mittelwert der Run-in-Periode) und Studienende (die letzten 7 Tage unter Behandlung)</p> <p>e: Adjustierte Mittelwertdifferenz, Konfidenzintervall aus einer ANCOVA adjustiert für Zentrum, ICS-Dosis-Stratum zu Baseline, Baselinewert</p> <p>f: Die Gruppenunterschiede beziehen sich vermutlich auf die Änderung zwischen Studienbeginn und -ende. Genaue Angaben zur Analyse liegen nicht vor.</p> <p>g: Mittelwert der 12-wöchigen Behandlungsphase</p> <p>Form: Formoterol; Bud: Budesonid; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen</p>			

Ergänzend zur direkten Beschreibung der Asthma-Symptomatik werden in Tabelle 13 Daten zum Gebrauch von Bedarfsmedikation als Maß für eine Asthma-Symptomatik, die vom Patienten als behandlungsbedürftig erlebt wird, dargestellt. Darüber hinaus zeigt Tabelle 13 Ergebnisse zu dem zusammengesetzten Endpunkt „Asthma-Kontrolle“.

Tabelle 13: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Jenkins 2006 Bud/Form; N = 226 Bud+Form; N = 115 12 W	Veränderung des Anteils von Tagen ohne Bedarfsmedikation (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Bud/Form	36,1 %	
		Bud+Form	38,6 %	
	<i>Gruppenunterschied</i> <i>Bud/Form - Bud+Form</i>		-2,5; 95 %-KI (-9,6; 4,7)	
	Veränderung des Anteils von Tagen mit Asthma-Kontrolle <sup>a</sup> (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Bud/Form	32,4 %	
		Bud+Form	32,2 %	
	<i>Gruppenunterschied</i> <i>Bud/Form - Bud+Form</i>		0,3; 95 %-KI: (-7,0; 7,6)	
<b>Kinder</b>				
Pohunek 2006 <sup>d</sup> Bud/Form; N = 216 Bud+Form; N = 201 12 W	Tage ohne Bedarfsmedikation (%)	Studienbeginn	Behandlung <sup>e</sup>	
		Bud/Form	52,4	79,4
	Bud+Form	53,8	77,0	
	<i>Gruppenunterschied</i> <i>Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: 3,2;</i> <i>95 %-KI: (-0,8; 7,3)</i> <i>p = 0,12</i>	
	Gebrauch von Bedarfsmedikation (Inhalationen/24 Std.)	Studienbeginn	Behandlung <sup>e</sup>	
		Bud/Form	0,96	0,37
	Bud+Form	0,88	0,41	
	<i>Gruppenunterschied</i> <i>Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,06;</i> <i>95 %-KI: (-0,16; 0,04)</i> <i>p = 0,25</i>	
	Gebrauch von Bedarfsmedikation in der Nacht (Inhalationen/Nacht)	Studienbeginn	Behandlung <sup>e</sup>	
		Bud/Form	0,02	0,02
	Bud+Form	0,02	0,02	
	<i>Gruppenunterschied</i> <i>Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,02;</i> <i>95 %-KI: (-0,05; 0,02)</i> <i>p = 0,30</i>	
Gebrauch von Bedarfsmedikation am Tag (Inhalationen/Tag)	Studienbeginn	Behandlung <sup>e</sup>		
	Bud/Form	0,04	0,04	
Bud+Form	0,04	0,04		
<i>Gruppenunterschied</i> <i>Bud/Form - Bud+Form</i>		<i>Mittelwertdifferenz: -0,04;</i> <i>95 %-KI: (-0,13; 0,04)</i> <i>p = 0,28</i>		

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße		Ergebnis
<b>Erwachsene</b>			
Zetterström 2001 Bud/Form; N = 123 Bud+Form; N = 115 12 W	Veränderung des Anteils von Tagen ohne Bedarfsmedikation (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Bud/Form Bud+Form	31,9 %; 95 %-KI: (26,3; 37,5) 31,9 %; 95 %-KI: (26,2; 37,6)
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		0 (n. s.)
	Veränderung des Anteils von Tagen mit Asthma-Kontrolle (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Bud/Form Bud+Form	28,5 %; 95 %-KI: (22,8; 34,2) 26,9 %; 95 %-KI: (21,1; 32,8)
	<i>Gruppenunterschied Bud/Form - Bud+Form</i>		n. g.
Rosenhall 2002 Bud/Form; N = 390 Bud+Form; N = 196 26 W	Veränderung des ACQ-Score <sup>f</sup> von Studienbeginn	Bud/Form Bud+Form	-0,5; 95 %-KI: (-0,59; -0,42) -0,46; 95 %-KI: (-0,57; -0,35)
	<i>Gruppenunterschied</i>		n. s.
Rosenhall 2003a+b Bud/Form; N = 218 Bud+Form; N = 103 52 W	Veränderung des ACQ-Score <sup>f</sup> von Studienbeginn	Bud/Form Bud+Form	n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>		„reduction achieved in the first six months was sustained, no significant differences between groups at month 9 and 12“
<p>Kursiv gedruckte Daten stammen aus den Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers</p> <p>a: Tag mit Asthma-Kontrolle: ein Tag und eine Nacht ohne Symptome (Symptom-Score = 0), ohne asthmabedingtes nächtliches Erwachen und ohne Bedarfsmedikation</p> <p>b: mittlere Änderung zwischen Studienbeginn (Mittelwert der Run-in-Periode) und Studienende (die letzten 7 Tage unter Behandlung)</p> <p>c: Adjustierte Mittelwertdifferenz, Konfidenzintervall aus einer ANCOVA adjustiert für Zentrum, ICS-Dosis-Stratum zu Baseline, Baselinewert</p> <p>d: Die Gruppenunterschiede beziehen sich vermutlich auf die Änderung zwischen Studienbeginn und -ende. Genaue Angaben zur Analyse liegen nicht vor.</p> <p>e: Mittelwert der 12-wöchigen Behandlungsphase</p> <p>f: Änderung des mittleren Summen-Scores; Summen-Score als Mittelwert der Einzel-Scores; Wertebereich des Summen-Scores: 0 (gut kontrolliert) – 6 (extrem schlecht kontrolliert)</p> <p>ACQ = Asthma Control Questionnaire; Bud: Budesonid; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen</p>			

Trotz der unterschiedlichen verwendeten Zielgrößen zur Operationalisierung des Therapieziels „Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome“ lässt sich feststellen, dass in den Studien eine Verbesserung der Asthma-Symptomatik durch beide Medikamentenapplikationsformen erzielt wurde. Unterschiede zwischen der fixen und der freien Kombination waren nicht erkennbar.

Damit zeigte sich bezüglich der Asthma-Symptomatik kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Budesonid und Formoterol ist demnach bezüglich der Asthma-Symptomatik nicht belegt.

### 5.3.1.2 Asthma-Exazerbationen

Exazerbation, definiert als akute Verschlechterung des Asthma bronchiale, ist aus klinischer Sicht eine der relevantesten Zielgrößen, um eine Aussage über den Nutzen von antiasthmatischen Behandlungen zu machen. Allerdings gibt es keine einheitliche Definition oder Operationalisierung der Exazerbation. In den meisten Studien wurden unterschiedliche klinische, labortechnische und versorgungsrelevante Parameter herangezogen, um das Ereignis „Exazerbation“ zu beschreiben (siehe Tabelle 14). In der Studie von Pohunek 2006 waren Exazerbationen kein Zielparameter. Die Ergebnisse zu Exazerbationen zeigt Tabelle 15.

Tabelle 14: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Jenkins 2006	Exazerbation: zwei aufeinander folgende Tage mit: $\geq 20\%$ Rückgang der morgendlichen PEFR gegenüber den Ausgangswerten und/oder asthmabedingtes nächtliches Erwachen und/oder der Gebrauch von $\geq 4$ Dosen Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn innerhalb von 24 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen
Zetterström 2001	Schwere Exazerbationen: Notwendigkeit einer Intervention mit oralen Steroiden und/oder Studienabbruch wegen Asthma-Verschlechterung und/oder PEFR-Raten von $< 70\%$ des Mittelwertes aus der Run-in-Phase an zwei aufeinander folgenden Tagen. Leichte Exazerbationen: zwei aufeinander folgende Tage mit: $PEF < 80\%$ des Mittelwertes der Run-in-Phase und/oder Gebrauch von $\geq 4$ Dosen mehr Bedarfsmedikation an 24 Stunden als im Durchschnitt während der Run-in-Phase und/oder nächtliches Erwachen wegen Asthma
Rosenhall 2002	Notwendigkeit einer Intervention mit oralen Glukokortikosteroiden
Rosenhall 2003a+b	Notwendigkeit einer Intervention mit oralen Glukokortikosteroiden

Tabelle 15: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>		
Jenkins 2006 Bud/Form; N = 226 Bud+Form; N = 115 12 W	Anteil Patienten mit leichter Exazerbation	Anteil Patienten mit Exazerbation % ca. 45 % ca. 51 % <i>(Werte aus Kaplan-Meier-Kurve abgelesen)</i>
	Tage mit leichten Exazerbationen [%]	% Tage mit leichten Exazerbationen n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>Differenz der Mittelwerte Bud/Form - Bud+Form -2,9; 95 %-KI: (-8,0; 2,2)</i>
	Zeit bis zur ersten leichten Exazerbation	Tage bis zur leichten Exazerbation n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>	relative Risikoreduktion zugunsten Bud/Form 17 %; p = 0,13 <i>Hazard Ratio Bud/Form vs. Bud+Form 0,833; 95 %-KI: (0,605; 1,147)</i>
	<b>Erwachsene</b>	
Zetterström 2001 Bud/Form; N = 123 Bud+Form; N = 115 12 W	Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen	Anteil Patienten mit Exazerbation % 6,5 % 9,6 %
	<i>Gruppenunterschied</i>	n. s.
	Anteil Patienten mit leichten Exazerbationen	Anteil Patienten mit Exazerbation % beide Gruppen ca. 40 % <i>(Werte aus Grafik abgelesen)</i>
<i>Gruppenunterschied</i>	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
<i>Erwachsene</i>		
Rosenhall 2002 Bud/Form; N = 390 Bud+Form; N = 196 26 W	Anteil Patienten mit Exazerbation	Anteil Patienten mit Exazerbation %  Bud/Form 15 % Bud+Form 14 %  <i>Gruppenunterschied</i> n. g.
Rosenhall 2003a+b Bud/Form; N = 218 Bud+Form; N = 103 52 W	Nicht definiert	Anteil Patienten mit Exazerbation %  Bud/Form n. g. Bud+Form n. g.  <i>Gruppenunterschied</i> „no significant differences between treatment groups in the time to first exacerbation (defined as the first use of oral glucocorticosteroid)“
Kursiv gedruckte Daten stammen aus den Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers Bud: Budesonid; Form: Formoterol; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; W: Wochen		

In den Studien zum Vergleich von Bud/Form mit Bud+Form wurde in der Arbeit von Jenkins 2006 ein numerisch auffälliger Unterschied des Anteils von Patienten mit leichten Exazerbationen zugunsten der fixen Medikamentenkombination beobachtet; das Ergebnis erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. Auch für den Anteil der Tage mit leichten Exazerbationen sowie für die Zeit bis zur ersten leichten Exazerbation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol.

Zetterström 2001 berichtete eine numerisch auffällig niedrigere Rate an schweren Exazerbationen in der mit der Fixkombination behandelten Gruppe. Statistische Signifikanz erreichte dieses Ergebnis nicht. Die beobachteten Raten an leichten Exazerbationen schienen vergleichbar in den Behandlungsgruppen. Wegen der niedrigen Auflösung der graphischen Darstellung (Kaplan-Meier-Kurve) in der Publikation waren die Raten nur größenordnungsmäßig abzuschätzen und lagen mit ca. 40 % zwischen den von Rosenhall 2003 und Jenkins 2006 berichteten Raten. Aus der Graphik der Kaplan-Meier-Auswertung geht hervor, dass die Zeit bis zum Auftreten der ersten leichten Exazerbation in der mit der Fixkombination behandelten Gruppe in den ersten 30 Tagen der Behandlung länger war als in der mit der freien Kombination behandelten Gruppe. Auf statistische Signifikanz getestet wurde dieser Unterschied allerdings nicht. Nach 12 Wochen Behandlung war die Exazerbationsrate in den beiden Behandlungsgruppen allerdings wieder vergleichbar.

In der Studie von Rosenhall 2002 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Exazerbationen zwischen den Behandlungsarmen erkennbar. Da die Studie

Rosenhall 2003a+b die Fortführung der Studie von Rosenhall 2002 darstellt, ist von der Verwendung der gleichen Operationalisierung auszugehen. Auch in der Extensionsstudie wurde berichtet, dass keine signifikanten Unterschiede der Exazerbationsraten auftraten, ohne dass absolute Zahlen angegeben wurden.

Die Diskrepanz in der Höhe der berichteten Exazerbationsraten erklärt sich vermutlich über die unterschiedlichen Operationalisierungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Studien mit dem Vergleich Bud/Form versus Bud+Form hinsichtlich der Zielgröße Exazerbation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Darreichungsformen feststellbar waren. Die numerisch auffälligen, aber nicht statistisch signifikanten Ergebnisse waren für die Gesamtheit der Studien nicht konsistent. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Operationalisierungen war eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich. Damit lieferten die Studien keinen Beleg für einen Zusatznutzen der fixen oder der freien Kombination von Budesonid und Formoterol bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen.

### **5.3.1.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen**

Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlung sind einerseits versorgungsrelevante Zielgrößen, andererseits stellen sie eine belastende Krankheitsfolge dar. Im Gegensatz zu den Exazerbationen, die vor allem, wenn es sich um leichte Exazerbationen handelt, von den Patienten im Selbstmanagement beherrscht werden, stehen Krankenhausaufnahmen und ungeplante ambulante Konsultationen als Indikator für nicht mehr selbst beherrschbare klinische Verschlechterungen. Angaben zu diesem Parameter fanden sich nur für die Studie Rosenhall 2003a+b. Die Ergebnisse zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen werden in Tabelle 16 präsentiert.

Tabelle 16: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>Erwachsene</i>		Anlässe/Patient/52 W Mittelwert <sup>a</sup>	
Rosenhall 2003a+b Bud/Form; N = 218 Bud+Form; N = 103 52 W	Inanspruchnahme von Versorgungs- leistungen	Krankenhaustage	
		Bud/Form	0
		Bud+Form	0
		<i>Gruppenunterschied</i>	0
		Besuche in Notaufnahme	
		Bud/Form	0,10
		Bud+Form	0,34
		<i>Gruppenunterschied</i>	-0,24
		Arztbesuche	
		Bud/Form	0,27
		Bud+Form	0,42
		<i>Gruppenunterschied</i>	-0,15
		Konsultation Krankenschwester	
		Bud/Form	0,22
		Bud+Form	0,13
		<i>Gruppenunterschied</i>	0,09
		Hausbesuche	
		Bud/Form	0,18
		Bud+Form	0,26
		<i>Gruppenunterschied</i>	-0,08
		telefonische Konsultationen	
Bud/Form	0,71		
Bud+Form	0,78		
<i>Gruppenunterschied</i>	-0,07		
a: Streuungsmaße nicht verfügbar, Unterschiede nicht auf statistische Signifikanz geprüft Form: Formoterol; Bud: Budesonid; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; W: Wochen			

Informationen zu Konsultationsraten waren in den Vergleichsstudien von Bud/Form versus Bud+Form lediglich der Extensionsstudie von Rosenhall 2003a+b zu entnehmen. Sie zeigten mit Ausnahme der Konsultationen von Pflegepersonen sowie der Krankenhaustage höhere mittlere Inanspruchnahmeraten in der Gruppe der mit der freien Medikamentenkombination behandelten Patienten. Die Interpretation der Daten wird durch das Fehlen von Streuungsmaßen sowie von Angaben zur Zahl der betroffenen Patienten erschwert. So bleibt unklar, ob die Unterschiede z. B. durch eine kleine Zahl von Patienten mit hohen Ereignisraten zustande kommen oder ob eine große Zahl von Patienten betroffen war. Die Unterschiede wurden nicht auf statistische Signifikanz getestet. Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen in beiden

Gruppen sehr niedrig (< 1 Anlass/Person/12 Monate). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar.

Aus der Studie von Rosenhall 2003a+b ergab sich damit für den Endpunkt Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen kein Beleg für einen Zusatznutzen der Bud/Form-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe.

#### **5.3.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Vergleichbarkeit und Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird, wie auch schon für die Exazerbationen ausgeführt, durch unterschiedliche Definitionen, Operationalisierungen und Erfassungsmodalitäten erschwert.

In der Studie von Jenkins 2006 wurden zwei Arten von unerwünschten Ereignissen unterschieden: Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events) wurden Ereignisse charakterisiert, die tödlich oder lebensbedrohlich verlaufen, die eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machen bzw. die zu signifikanter Beeinträchtigung oder zu vorgeburtlichen Schädigungen führen. Ein Teil der Ereignisse wurde als medikamentenassoziiert (drug related) beschrieben, ohne dass hierfür eine genaue Definition gegeben wurde. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse bei Jenkins 2006 stützte sich auf spontane Berichte und auf die Antworten auf eine Standardfrage im Rahmen der regulären Untersuchungstermine.

Pohunek 2006 unterteilte die unerwünschten Ereignisse in leicht (Symptome bewusst, jedoch leicht zu tolerieren), moderat (Beschwerden ausreichend um normale Aktivitäten zu beeinflussen) und schwer (unfähig, normalen Aktivitäten nachzugehen). Zu schwerwiegenden Ereignissen zählten der Tod, die Arbeitsunfähigkeit, ein lebensbedrohlicher Verlauf, eine erforderliche stationäre Behandlung, eine Gefährdung des Patienten oder eine notwendig gewordene medikamentöse Intervention.

Die Studie von Zetterström 2001 stützte sich bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse ebenfalls auf spontane Berichte und die Antworten auf eine Standardfrage anlässlich der regulären Untersuchungstermine. Es wurde zwischen der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschieden. Da diese nicht weiter spezifiziert wurden, ist von der Verwendung der üblichen, oben beschriebenen, im Rahmen von Zulassungsstudien verwendeten Operationalisierung auszugehen.

In den Arbeiten von Rosenhall 2002 und 2003a+b galten unerwünschte Ereignisse als primäre Zielgröße, eine genaue Definition fehlte allerdings. Verschlechterungen des Asthmas wurden als unerwünschtes Ereignis gezählt, wenn die Symptome (Giemen, Husten, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, Atemlosigkeit, Schleimabsonderung) ernsthaft waren oder im Studienabbruch resultierten. Des Weiteren wurden, ebenfalls ohne präzise Definition, schwerwiegende und zu Studienabbruch führende unerwünschte Ereignisse berichtet. Die

Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte über standardisierte Fragebögen (Art, Beginn, Dauer, maximale Intensität der unerwünschten Ereignisse, Gegenmaßnahmen, Erholung) während der klinischen Untersuchungstermine.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 17: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE insgesamt /Asthma
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b><i>Jugendliche und Erwachsene</i></b>				
Jenkins 2006 (24 W)				
Bud/Form (N = 226)	116 (51)	8 (4)	23 (10) <sup>b</sup>	9 (4)/n. g.
Bud+Form (N = 115)	63 (55)	3 (3)	17 (15) <sup>b</sup>	6 (5)/n. g.
<b><i>Kinder</i></b>				
Pohunek 2006 (12 W)				
Bud/Form (N = 216)	n. g. (39)	3 (1,4)	0	0/n. g.
Bud+Form (N = 201)	n. g. (37)	5 (2,5)	0	2/n. g.
<b><i>Erwachsene</i></b>				
Zetterström 2001 (12 W)				
Bud/Form (N = 123)	n. g.	0	n. g.	13 (n. g.)/5 (4,1)
Bud+Form (N = 115)		4 <sup>c</sup>		13 (n. g.)/8 (7,0)
Rosenhall 2002 (26 W)				
Bud/Form (N = 389)	n. g. (77)	13 (3,3)	n. g.	11 (n. g.)/7 (2,3) <sup>d</sup>
Bud+Form (N = 196)	n. g. (69)	5 (2,6)		9 (n. g.)/5 (3,1) <sup>d</sup>
Rosenhall 2003a+b (52 W <sup>e</sup> )				
Bud/Form (N = 218)	n. g. (87)	8 (3,7)	n. g.	n. g. (1,8) <sup>f</sup> / n. g. (1,4)
Bud+Form (N = 103)	n. g. (82)	6 (5,8) (davon 1 mögl. med.-assoz.)		n. g. (2,9) <sup>f</sup> / n. g. (4,9)
Kursiv gedruckte Daten stammen aus den Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers				
a: randomisierte Patienten				
b: „pharmacologically predictable“: Kopfschmerzen, Tremor, Dysphonie				
c: Ereignisse (nicht Patienten)				
d: keine Übereinstimmung zwischen Prozentangaben in Tabelle 3 und Fallzahlen im Text (S. 430)				
e: Beobachtungszeitraum am Beginn des Diskussionsteils (Rosenhall 2003a) spezifiziert als 12 Monate				
f: Abbruch wegen anderer UEs als Verschlechterung des Asthmas				
Bud: Budesonid; Form: Formoterol; med.-assoz.: medikamenten-assoziiert; N: Patientenzahl; n. g.: nicht genannt; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen				

In der Studie von Jenkins 2006 wurden keine konsistenten numerisch auffälligen Unterschiede unerwünschter Ereignisse in einem der Behandlungsarme beobachtet. Tests auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen.

Mit 37 % (Bud/Form) bzw. 39 % (Bud+Form) berichtete Pohunek 2006 die geringste Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen bei der Untersuchung dieses Vergleichs. Medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen nicht auf. Keine wesentlichen Unterschiede zeigten sich bei den schwerwiegenden Ereignissen (2,5 % vs. 1,4 %) in der Gruppe mit der freien Kombination. Insgesamt war die UE-bedingte Studienabbruchrate sehr gering (0 bis 1 %).

In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden in der mit der freien Kombination behandelten Gruppe vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet, in der mit der fixen Kombination behandelten Gruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die Art der Ereignisse wurde von den Autoren jedoch als nicht medikamentenassoziiert interpretiert. Im Vergleich der Häufigkeiten einzelner unerwünschter Ereignisse wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Tests auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen.

In den Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in den mit dem fixen Kombinationspräparat versorgten Behandlungsarmen tendenziell höher, Tests auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen und in der Interpretation der Autoren wird der Unterschied als „klinisch nicht relevant“ bezeichnet. Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen wurde zusätzlich die Rate pro Behandlungstag, adjustiert für die Gesamtzeit der Tage unter Behandlung berechnet. Sie betrug für die Bud/Form-Gruppe 0,009 Ereignisse/Behandlungstag, für die Bud+Form-Gruppe 0,008 Ereignisse/Behandlungstag. Auch für die anderen Typen unerwünschter Ereignisse ergaben die Rosenhall-Studien keine klaren Gruppenunterschiede.

Zwischen den Studien unterschied sich die Gesamtrate der berichteten unerwünschten Ereignisse deutlich. Mögliche Gründe hierfür könnten in der unterschiedlichen Studiendauer (Rosenhall 2003: Studiendauer von 52 Wochen) liegen. Obwohl es sich bei Jenkins 2006 um eine Hochdosisstudie handelt, lag die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen deutlich unterhalb der in den Rosenhall-Studien berichteten Rate. Möglicherweise kommen hier die erwähnten Definitions- und Erfassungsunterschiede zum Tragen. In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden keine Gesamtraten berichtet.

Zusammenfassend zeigten sich in den eingeschlossenen Studien keine Unterschiede bezüglich der unerwünschten Ereignisse zwischen der fixen und der freien Kombination von Budesonid und Formoterol. Es gab deshalb keine Hinweise auf Unterschiede im Schadenpotenzial.

### 5.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In klinischen Studien dient die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Zielgröße dazu, explizit die subjektive Wahrnehmung eines Behandlungserfolges durch die Patienten zu erfassen.

In der Arbeit von Pohunek 2006 wurden die Daten zur asthmabedingten gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des „Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire“ (PAQLQ(S)) per Interview zu verschiedenen Messzeitpunkten im Lauf der Studie erhoben und auf einer Skala von 1 bis 7 aufgetragen, wobei 1 die größtmögliche Einschränkung repräsentiert. Der Gesamtscore des Fragebogens setzte sich aus den Mittelwerten aller Fragen zusammen.

In den Studien von Rosenhall 2002 sowie Rosenhall 2003a+b wurde zur Messung der Lebensqualität das asthma-spezifische Instrument „Mini Asthma Quality of Life Questionnaire“ (MiniAQLQ) verwendet. Mithilfe dieses 15 Items umfassenden Instrumentes werden Beeinträchtigungen durch die Asthma-Erkrankung in 4 Dimensionen erfragt: Symptome, Aktivitätseinschränkungen, emotionale Funktionen und Umweltinteraktionen. Jedes Item wird auf einer Skala von 0 = schwere Asthma-Probleme bis 7 = leichte bis keine Asthmabedingten Limitationen erfasst. Zusätzlich wird ein Gesamtscore errechnet (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Budesonid/Formoterol vs. Budesonid+Formoterol, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis				
<b>Kinder</b>						
Pohunek 2006 Bud/Form (N = 216) Bud+Form (N = 201) 12 W	Gesamt Score PAQLQ(S)		Studienbeginn	Studienende	Änderung <sup>a</sup>	
			MW	MW	MW	
		Bud/Form	5,7	6,2	0,44	
		Bud+Form	5,8	6,2	0,49	
	<i>Gruppenunterschiede</i>		n. s. für die Änderung des Gesamtscores und aller Domänen <sup>b</sup>			
<b>Erwachsene</b>						
Rosenhall 2002 Bud/Form (N = 390) Bud+Form (N = 196) 26 W	Mittlerer adjustierter Anstieg des Gesamt- MiniAQLQ-Scores vom Ausgangswert		Studienbeginn	Woche 13/26 <sup>c</sup>		
			MW (Spannweite)	Anstieg (95 %-KI)		
		Bud/Form	5,3 (2-7)	0,48 (0,39; 0,57)		
		Bud+Form	5,4 (3-7)	0,45 (0,33; 0,56)		
		Domäne: Symptome	Bud/Form	5,1 (2-7)	0,60 (0,49; 0,71)	
			Bud+Form	5,2 (1-7)	0,53 (0,38; 0,67)	
		Domäne: Aktivität	Bud/Form	5,6 (1-7)	0,31 (0,21; 0,41)	
			Bud+Form	5,3 (2-7)	0,32 (0,19; 0,45)	
		Domäne: Emotion	Bud/Form	5,4 (2-7)	0,56 (0,46; 0,67)	
			Bud+Form	5,3 (2-7)	0,55 (0,41; 0,69)	
	Domäne: Umwelt	Bud/Form	5,2 (2-7)	0,40 (0,29; 0,51)		
		Bud+Form	5,3 (2-7)	0,40 (0,26; 0,55)		
	<i>Gruppenunterschiede</i>		n. s. für den Gesamtscore und für alle Domänen			
Rosenhall 2003a+b Bud/Form (N = 218) Bud+Form (N = 103) 52 W	Mittlerer adjustierter Anstieg des MiniAQLQ-Score vom Ausgangswert		Studienbeginn	Woche 26		
			MW (Spannweite)	Anstieg (95 %-KI)		
		Bud/Form	n. g.	n. g.		
		Bud+Form	n. g.	n. g.		
	<i>Gruppenunterschied</i>		der im ersten Studienteil erzielte Anstieg wurde gehalten, Gruppenunterschied zu 9 und 12 Monaten: n. s.			
Kursiv gedruckte Daten stammen aus Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers						
a: Änderung von der Randomisierung bis zum Studienende, ANCOVA mit Behandlung und Land als festen Effekten und dem Wert zu Studienbeginn als Covariabler						
b: Domänen: individuelle Domänen: Symptome, emotionale Funktion, Aktivität						
c: mittlere Änderung von Studienbeginn zum mittleren Wert aus Woche 13 und 26						
AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire Form: Formoterol; Bud: Budesonid; KI: Konfidenzintervall; MiniAQLQ: Mini Asthma Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; PAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; W: Wochen						

In der Publikation von Pohunek 2006 zeigte sich für die Änderung der Gesamtscores des PAQLQ(S) vom Studienbeginn zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination von Budesonid und Formoterol. Die Autoren

berichteten, dass sich auch in den einzelnen Domänen des Fragebogens keine Gruppenunterschiede ergaben, Daten dazu wurden nicht präsentiert.

In der Studie von Rosenhall 2002 wurden in beiden Behandlungsarmen Verbesserungen sowohl im Gesamt-MiniAQLQ-Score als auch in den Einzeldomänen „Aktivität“, „Symptome“, „Emotion“ und „Umwelt“ registriert. Für den Gesamtscore sowie für die Einzeldomänen Symptome, Emotion und Umwelt lagen die mittleren Änderungen in beiden Gruppen etwa bei 0,5. Rosenhall 2002 interpretiert Änderungen von > 0,5 Punkten als klinisch relevant. Dazu ist anzumerken, dass eine „Minimal Important Difference“ von 0,5 nur für die Langversion des Fragebogens, den Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) gezeigt wurde [78]. Für den Mini-AQLQ wurde bisher keine MID veröffentlicht. Sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Domänen des Fragebogens waren die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant.

Auch in der Extensionsstudie (Rosenhall 2003a+b) zeigten sich bezüglich der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen der fixen und der freien Kombination von Formoterol und Budesonid.

Zusammenfassend zeigten die Studien für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keinen Vorteil der fixen oder der freien Kombination von Budesonid und Formoterol. Ein Zusatznutzen einer der untersuchten Therapieoptionen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist deshalb nicht belegt.

### **5.3.2 Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol**

#### **5.3.2.1 Asthma-Symptomatik**

In den Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol wurden die Asthma-Symptome einheitlich mit einer sechsstufigen Skala für Symptome am Tag und einer fünfstufigen Skala für Symptome in der Nacht erhoben. Aubier 1999 dokumentierte zusätzlich den Einfluss des Asthmas und der Medikation auf einer Schlafskala. Diese Skala hatte 3 Items (Schlaflosigkeit durch Asthma, Beeinträchtigung der Arbeit durch Asthma, Nächte mit mindestens 1 Erwachen wegen Asthmas), aus denen zusätzlich ein Gesamtscore errechnet wurde.

Darüber hinaus wurde in allen Studien der Gebrauch an Bedarfsmedikation am Tag bzw. in der Nacht dokumentiert.

Zur Charakterisierung des Effekts der Behandlung auf die Asthma-Symptomatik wurden primär die Ergebnisse der Asthma-Symptomskalen und der Schlafskala betrachtet. Daten zur Bedarfsmedikation als Maß für eine Symptomatik, die die Patienten als behandlungsbedürftig erleben, wurden ergänzend dargestellt.

Die Präsentation der Daten zur Symptomatik und zum Gebrauch von Bedarfsmedikation in den Publikationen war bezüglich der dargestellten Auswertungen sehr heterogen, sodass ein Vergleich der Ergebnisse zwischen den Studien nicht ohne Weiteres möglich war (siehe Tabelle 19 und Tabelle 22). Zusätzlich wurden deshalb aus den Studienberichten, die von der Firma GSK zur Verfügung gestellt wurden, Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die symptomfrei waren bzw. keine Bedarfsmedikation verwendeten, dargestellt (Tabelle 20 und Tabelle 23).

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik aus den Publikationen.

Tabelle 19: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis			
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>					
Aubier 1999 Flu/Salm, N = 167 Flu+Salm, N = 171 28 W; Beobachtung Asthma-Symptome 12 W	symptomfreie Tage und Nächte (%) Mittelwert, Streuungsmaß n. g. (Daten aus Abbildung 2 abgelesen)	<b>Symptomfreie Tage</b>			
		Studienbeginn	Woche 1-12		
		Flu/Salm	n. g. 38 %		
		Flu+Salm	n. g. 38 %		
		<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
				<b>Symptomfreie Nächte</b>	
		Studienbeginn	Woche 1-12		
		Flu/Salm	n. g. 59 %		
		Flu+Salm	n. g. 57 %		
		<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Nächte in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
Bateman 1998 Flu/Salm, N = 121 Flu+Salm, N = 123 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	<b>Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0</b>			
		Studienbeginn	Woche 1-12		
		Flu/Salm	17 % 60 %		
		Flu+Salm	15 % 64 %		
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
				<b>Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0</b>	
		Studienbeginn	Woche 1-12		
		Flu/Salm	35 % 70 %		
		Flu+Salm	31 % 74 %		
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0 in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
	Anteil (%) von Patienten mit > 75 % symptomfreien Tagen	<b>Patienten mit &gt; 75 % symptomfreien Tagen</b>			
		Studienbeginn	Woche 1-12		
		Flu/Salm	3 % 40 %		
		Flu+Salm	3 % 43 %		
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Tagen W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Bateman 1998 Flu/Salm, N = 121 Flu+Salm, N = 123 12 W	Anteil (%) von Patienten mit > 75 % symptomfreien Nächten	<b>Patienten mit &gt; 75 % symptomfreien Nächten</b>		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Flu/Salm	16 %	54 %
		Flu+Salm	10 %	57 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Nächten W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>		
Chapman 1999 Flu/Salm, N = 180 Flu+Salm, N = 191 28 W, Beobachtung Asthma-Symptome 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	<b>Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0</b>		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Flu/Salm	1 %	35 %
		Flu+Salm	2 %	32 %
			<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>	
			<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>	
			<b>Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0</b>	
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Flu/Salm	34 %	62 %
		Flu+Salm	30 %	53 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0 in W 1-12</i>			
	<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>			
	Anteil (%) von Patienten mit >75 % symptomfreien Tagen und Nächten	<b>Patienten mit &gt; 75 % symptomfreien Tagen</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
Flu/Salm		1 %	22 %	
Flu+Salm		1 %	15 %	
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Tagen in W 1-12</i>			
	<i>Gruppenunterschied: 0 %; 90 %-KI: (-4; 0)</i>			
	Anteil (%) von Patienten mit >75 % symptomfreien Nächten	<b>Patienten mit &gt; 75 % symptomfreien Nächten</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
Flu/Salm		23 %	48 %	
Flu+Salm		20 %	42 %	
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Nächten W 1-12</i>			
	<i>Gruppenunterschied: -3 %; 90 %-KI: (-9; 0)</i>			

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Kinder</b>				
van den Berg 2000 Flu/Salm, N = 125 Flu+Salm, N = 132 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	<b>Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	24 %	61 %
		Flu+Salm	20 %	59 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> p = 0,904		
		<b>Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	49 %	78 %
		Flu+Salm	51 %	76 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> p = 0,779		
Symptomfreie Tage und Nächte (medianer Prozentsatz) Streuungsmaß n. g. (Daten aus Graphik abgelesen)	<b>Symptomfreie Tage</b>			
	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Flu/Salm	13 %	62 %	
	Flu+Salm	13 %	62 %	
<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.			
	<b>Symptomfreie Nächte</b>			
	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Flu/Salm	42 %	82 %	
	Flu+Salm	57 %	80 %	
<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Nächte W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.			

Flu: Fluticasonpropionat; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; Salm: Salmeterol; W: Wochen

Zusammenfassend ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die untersuchten Parameter der Asthma-Symptomatik zwischen den Gruppen mit freier und fixer Kombination von Fluticason und Salmeterol. In einer Studie (Chapman 1999) zeigte sich ein numerisch auffälliger Unterschied ohne statistische Signifikanz zugunsten des Kombinationspräparates gegenüber der Einzelapplikation (für die Parameter Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0; Patienten mit > 75 % symptomfreien Nächten).

Der Anteil von Patienten ohne Asthma-Symptome wird in Tabelle 20 präsentiert.

Tabelle 20 : Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn <sup>a</sup> n (%)	Woche 9-12 n (%)	Gruppenunterschied p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Aubier 1999 (12 W) <sup>c</sup>				
Symptomfreie Tage				
Flu/Salm	167	0	30 (20)	0,843
Flu+Salm	171	0	33 (21)	
Symptomfreie Nächte				
Flu/Salm		20 (13)	50 (33)	0,774
Flu+Salm		18 (12)	54 (35)	
Bateman 1998 (12 W)				
Symptomfreie Tage				
Flu/Salm	121	1 (1)	25 (23)	0,446
Flu+Salm	123	2 (2)	37 (34)	
Symptomfreie Nächte				
Flu/Salm		9 (8)	38 (35)	0,417
Flu+Salm		10 (9)	40 (36)	
Chapman 1999 (12 W) <sup>c</sup>				
Symptomfreie Tage				
Flu/Salm	180	0	19 (11)	0,307
Flu+Salm	191	0	15 (8)	
Symptomfreie Nächte				
Flu/Salm		26 (15)	55 (33)	0,133
Flu+Salm		23 (12)	49 (26)	
<b>Kinder</b>				
van den Berg 2000 (12 W)				
Symptomfreie Tage				
Flu/Salm	125	4 (3)	25 (21)	0,473
Flu+Salm	132	2 (2)	24 (19)	
Symptomfreie Nächte				
Flu/Salm		20 (17)	40 (33)	0,432
Flu+Salm		18 (14)	41 (32)	
Alle Angaben stammen aus Studienberichten des Herstellers				
a: Woche 2 der Run-in-Phase (Ergebnis für Patienten mit Daten in Woche 9-12)				
b: p-Wert eines van-Elteren-Tests (Variable: % Tage ohne Symptome während des jeweiligen Zeitraums; Ausprägungen: ≤25, >25-50, >50-75, >75-<100, 100; verallgemeinerter Wilcoxon-Rangsummen-Test zum Vergleich der Behandlungen unter Berücksichtigung der Zentren); Daten in der Tabelle nur für die Ausprägung 100 % der Tage ohne Symptome; vollständige Daten in Tabelle D-2-1 und D-2-2 in Anhang D				
c: Asthma-Symptome wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben; die Gesamtdauer der Studie war 28 Wochen				
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche				

Ebenfalls keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gab es für die Verteilung der Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten (in Tabelle 20 wird nur der Anteil von Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten gezeigt, die Gesamtverteilung findet sich in Anhang D-2, Tabellen D-2.1 und D-2.2). Der in den Daten aus der Publikation von Chapman 1999 beobachtete numerisch auffällige Unterschied zugunsten der fixen Kombination zeigte sich auch in dieser Auswertung für die nächtliche Symptomatik, nicht aber für die Symptome am Tag. In der Studie von Bateman 1998 war ein gegenläufiger Trend zu beobachten: Von den Patienten, die die freie Kombination erhielten, erreichte ein numerisch auffällig höherer Anteil Symptomfreiheit (am Tag) als von den Patienten unter Fixkombination. Auch hier ist die klinische Relevanz der Gruppenunterschiede unklar. Insgesamt zeigte sich also kein konsistenter Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Fluticason und Salmeterol.

Tabelle 21 präsentiert die Ergebnisse zum Einfluss des Asthmas und der Studienmedikation auf den Schlaf der Patienten.

Tabelle 21: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Ergebnisse der Schlafskala

Studie (Beobachtungsdauer)	Flu/Salm N = 167	Flu+Salm N = 171	Gruppenunterschied p-Wert <sup>a</sup>
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>			
Aubier 1999 (28 W)			
Mittelwert Gesamtscore <sup>b</sup>			
Woche 0	64	67	
Woche 28	79	80	
Änderung W 0 nach W 28	15	13	
Medianer Gesamtscore			
Ende der Behandlung	85 (n = 149)	86 (n = 153)	0,718
Alle Angaben stammen aus Studienberichten des Herstellers			
a: p-Wert eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests			
b: Gesamtscore transformiert auf eine Skala von 0-100; eine Zunahme des Score-Werts bedeutet eine Verbesserung			
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; Salm: Salmeterol; W: Woche			

Die Ergebnisse der Schlafskala bestätigten die mit den Asthma-Symptom-Skalen erhobenen Daten. Im Lauf der Behandlung kam es in beiden Gruppen zu einer Besserung der Symptomatik. Auch mit diesem Instrument zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik machten auch deutlich, dass die Mehrheit der Patienten weiterhin Beschwerden hatte.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zur Bedarfsmedikation aus den Publikationen.

Tabelle 22: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Aubier 1999 <sup>a,b</sup> Flu/Salm, N = 167 Flu+Salm, N = 171 28 W Beobachtung der Einnahme von Bedarfsmedikation 12 W	Tage und Nächte (%) ohne Bedarfsmedikation Mittelwert, Streuungsmaß n. g.	<b>Tage (%) ohne Bedarfsmedikation</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	n. g.	45 %
		Flu+Salm	n. g.	47 %
		<i>Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>
		<b>Nächte (%) ohne Bedarfsmedikation</b>		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Flu/Salm	n. g.	71 %
		Flu+Salm	n. g.	65 %
		<i>Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>
Bateman 1998 Flu/Salm, N = 121 Flu+Salm, N = 123 12 W	Anteil (%) von Patienten mit >75 % Tagen/Nächten ohne Bedarfsmedikation	<b>Patienten mit &gt; 75 % Tage ohne Bedarfsmedikation</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	14 %	54 %
		Flu+Salm	20 %	56 %
		<i>Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>
		<b>Patienten mit &gt; 75 % Nächte ohne Bedarfsmedikation</b>		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Flu/Salm	36 %	68 %
		Flu+Salm	36 %	72 %
		<i>Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Chapman 1999 <sup>b</sup> Flu/Salm, N = 180 N = 191 (offen) 28 W Beobachtung der Einnahme von Bedarfsmedikation 12 W	Anteil (%) von Patienten mit >75 % Tagen/Nächten ohne Bedarfsmedikation	<b>Patienten mit &gt; 75 % Tage ohne Bedarfsmedikation</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	6 %	40 %
		Flu+Salm	11 %	34 %
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: -4 %; 90 %-KI: (-11;0)</i>		
		<b>Patienten mit &gt; 75 % Nächte ohne Bedarfsmedikation</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	47 %	69 %
		Flu+Salm	47 %	62 %
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: -3 %; 90 %-KI: (-6;0)</i>		
<b>Kinder</b>				
Van den Berg 2000 Flu/Salm, N = 125 Flu+Salm, N = 132 12 W	Tage und Nächte ohne Salbutamol Bedarfsmedikation (medianer Anteil (%) Tage ohne Medikation) Streuungsmaß n. g.	<b>Tage (%) ohne Bedarfsmedikation</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	57 % <sup>a</sup>	89 % <sup>a</sup>
		Flu+Salm	46 % <sup>a</sup>	86 % <sup>a</sup>
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: -1 %; 90 %-KI: (-5;1) p = 0,235</i>		
		<b>Nächte (%) ohne Bedarfsmedikation</b>		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Flu/Salm	86 %	98 %
		Flu+Salm	100 %	96 %
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: 0 %; 90 %-KI: (-1; 0) p = 0,853</i>		
a: Werte aus Graphik abgeschätzt				
b: Asthma-Symptome wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben; die Gesamtdauer der Studie war 28 Wochen Flu: Fluticasonpropionat; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; Salm: Salmeterol; W: Wochen				

Aus den Publikationen war kein statistisch signifikanter Unterschied im Gebrauch der Bedarfsmedikation zu ersehen. Sofern Unterschiede auftraten, waren diese nicht konsistent über die Studien hinweg.

Der Anteil der Patienten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus Studienberichten) wird in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn <sup>a</sup> n (%)	Woche 9-12 n (%)	Gruppenunterschied p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Aubier 1999 (12 W) <sup>c</sup>				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm	167	12 (8)	38 (25)	0,498
Flu+Salm	171	7 (4)	43 (28)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm		46 (31)	65 (43)	0,420
Flu+Salm		44 (28)	66 (43)	
Bateman 1998 (12 W)				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm	121	11 (10)	37 (34)	0,317
Flu+Salm	123	12 (11)	48 (44)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm		20 (18)	53 (48)	0,826
Flu+Salm		32 (29)	55 (50)	
Chapman 1999 (12 W) <sup>c</sup>				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm	180	5 (3)	31 (18)	0,047
Flu+Salm	191	13 (7)	31 (17)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm		57 (34)	84 (50)	0,002
Flu+Salm		49 (26)	65 (35)	
<b>Kinder</b>				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm	125	31 (26)	48 (40)	0,470
Flu+Salm	132	32 (25)	50 (39)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Flu/Salm		57 (48)	72 (60)	0,849
Flu+Salm		66 (52)	75 (60)	
Alle Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
a: Woche 2 der Run-in-Phase (Ergebnis für Patienten mit Daten in Woche 9-12)				
b: p-Wert eines van-Elteren-Tests (Variable: % Tage ohne Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums; Ausprägungen: ≤25, >25-50, >50-75, >75-<100, 100; verallgemeinerter Wilcoxon-Rangsummen-Test zum Vergleich der Behandlungen unter Berücksichtigung der Zentren); Daten in der Tabelle nur für die Ausprägung 100 % der Tage ohne Bedarfsmedikation; vollständige Verteilung siehe Anhang D				
c: Asthma-Symptome wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben, die Gesamtdauer der Studie betrug 28 W				
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche				

Die Verteilung der Tage bzw. Nächten ohne Bedarfsmedikation zeigte in der Studie von Chapman 1999 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fixkombination (in

Tabelle 23 wird nur der Anteil von Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Bedarfsmedikation dargestellt, die Gesamtverteilung findet sich in Anhang D-2, Tabellen D-2.3 und D-2.4). Die anderen Studien berichteten entweder keinen statistisch signifikanten Unterschied oder aber numerisch auffällige Unterschiede ohne statistische Signifikanz zugunsten der freien Kombination (Bateman 1998), sodass das Einzelergebnis von Chapman 1999 als nicht sehr belastbar eingestuft wird.

Zusammenfassend zeigte sich bezüglich der Asthma-Symptomatik kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Fluticason und Salmeterol ist damit nicht belegt.

### **5.3.2.2 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen**

Daten zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen wurden ausschließlich in der Studie von Aubier 1999 erhoben. Dazu wurden alle Kontakte mit Kliniken oder ambulanten Versorgungseinrichtungen, die außerhalb der Studienvisiten stattfanden, dokumentiert. Tabelle 24 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 24: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie (Studiendauer)	Flu/Salm N = 167	Flu+Salm N = 171
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>		
Aubier 1999 (28 W)		
<b>Zahl der Kontakte mit Versorgungseinrichtungen</b>	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
0	110 (66)	116 (68)
1	29 (17)	27 (16)
2	14 (8)	15 (9)
3	4 (2)	8 (5)
4	6 (4)	4 (2)
5	4 (2)	0
6	0	1 (<1)
<b>Ambulante Kontakte</b>	Zahl der Kontakte	Zahl der Kontakte
<i>Telefon (Gesamtzahl)</i>	6	9
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	4	5
Facharzt	2	4
<i>Hausbesuch am Tag (Gesamtzahl)</i>	28	24
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	24	22
Facharzt	4	2
<i>Hausbesuch in der Nacht (Gesamtzahl)</i>	0	0
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	0	0
Facharzt	0	0
<i>Besuch in der Praxis (Gesamtzahl)</i>	75	71
Pflegekraft	1	3
Praktischer Arzt	51	47
Facharzt	23	21
<i>Besuch in der Klinikambulanz</i>	14	11
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	2	2
Facharzt	12	9
<b>Krankenhausaufnahmen</b>	Zahl der Patienten	Zahl der Patienten
Notaufnahme	0	2
Intensivstation	1	0
Allgemeine Station	3	4
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche		

Die Mehrzahl der Patienten benötigte außerhalb der Studienvisiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas. Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten, waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Für den Endpunkt Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen ergaben die Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Flu/Salm-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe.

### **5.3.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden auf Basis der in den Studien berichteten unerwünschten Ereignisse bewertet (siehe Tabelle 25). In allen Studien wurden unerwünschte Ereignisse durch eine Standardfrage während der Besuche im Studienzentrum sowie durch Patiententagebücher erhoben.

Tabelle 25: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Aubier 1999 (28 W)				
Flu/Salm (N = 167)	119 (71)	3 (2)	28 (17)	16 (10)
Flu+Salm (N = 171)	124 (73)	8 (5)	24 (14)	16 (9)
			asthma-assoz. 4 (2)	
			6 (4)	
Bateman 1998 (12 W)				
Flu/Salm (N = 121)	88 (73)	3 (2)	18 (15)	11 (9)
Flu+Salm (N = 123)	69 (56)	2 (2)	17 (14)	9 (7)
	Kopfschmerzen 15 (12)			asthma-assoz. 4
	5 (4) (p = 0,02)			3
Chapman 1999 (28 W)				
Flu/Salm (N = 180)	160 (89)	8 (4)	44 (24)	12 (7)
Flu+Salm (N = 191)	164 (85)	8 (4)	40 (21)	9 (5)
				asthma-assoz. 5
				5
<b>Kinder</b>				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Flu/Salm (N = 125)	84 (67)	4 (3)	13 (10)	2*
Flu+Salm (N = 132)	78 (59)	0	6 (5)	2
				* davon 1 evtl. med.-assoz.
a: randomisierte Patienten Flu: Fluticasonpropionat; med.-assoz.: medikamenten-assoziiert; N: Zahl der Patienten; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen				

In den Studien von Aubier 1999 und Chapman 1999 zeigten sich keine Unterschiede in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Bei Bateman 1998 und van den Berg 2000 zeigte sich ein Trend zu höheren Gesamtraten unter der Fixkombination. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unklar. Insgesamt kam es bei 59 bis 89 % der Probanden zu unerwünschten Ereignissen. In der Studie von Bateman 1998 traten Kopfschmerzen in der

Kombinationsgruppe signifikant häufiger auf. Dies war ein Einzelereignis, das nicht als mit der Applikationsform in Zusammenhang stehend gewertet wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 2 bis 5 % der Patienten auf, ohne dass sich ein konstanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen zeigte. Auch bei den medikamentenassoziierten unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse traten keine bedeutsamen oder signifikanten Gruppenunterschiede auf.

Zusammenfassend traten in den eingeschlossenen Studien keine konsistenten Unterschiede bezüglich der unerwünschten Ereignisse zwischen der fixen und der freien Kombination von Budesonid und Formoterol auf. Es gab deshalb keine Hinweise auf Unterschiede im Schadenpotenzial.

#### **5.3.2.4 Aktivitäten des täglichen Lebens**

Der Einfluss des Asthmas auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wurde für den Vergleich der fixen und der freien Kombination von Salmeterol und Fluticason in der Studie von Aubier 1999 untersucht (siehe Tabelle 26). Der Einfluss des Asthmas wurde ausgedrückt als die Zeit, in der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten wegen der Asthma-Symptome nicht möglich waren, sowie als Zeit, während der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten unter Asthma-Symptomatik durchgeführt werden mussten.

Tabelle 26: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten des täglichen Lebens während der letzten 2 Wochen unter Behandlung

Studie (Studiendauer)	Flu/Salm N = 167	Flu+Salm N = 171
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>		
Aubier 1999 (12 W) <sup>a</sup>	Patienten in der Auswertung <sup>b</sup> <i>n</i> = 144	Patienten in der Auswertung <sup>b</sup> <i>n</i> = 151
Zeit, während der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten wegen der Asthma-Symptomatik nicht möglich waren [Mittelwert pro Tag]	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
0 Stunden	109 (76)	113 (75)
>0 - <1 Stunde	23 (16)	23 (15)
1 - <2 Stunden	6 (4)	10 (7)
2 - <3 Stunden	1 (<1)	0
3 - <4 Stunden	3 (2)	4 (3)
≥4 Stunden	2 (1)	1 (<1)
Gruppenvergleich: <i>p</i> = 0,878 <sup>c</sup>		
	Patienten in der Auswertung <sup>b</sup> <i>n</i> = 138	Patienten in der Auswertung <sup>b</sup> <i>n</i> = 146
Zeit, während der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten unter Asthma-Symptomatik durchgeführt werden mussten [Mittelwert pro Tag]	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
0 Stunden	66 (48)	67 (46)
>0 - <1 Stunde	16 (12)	28 (19)
1 - <2 Stunden	16 (12)	10 (7)
2 - <3 Stunden	8 (6)	5 (3)
3 - <4 Stunden	5 (4)	8 (5)
≥4 Stunden	27 (20)	28 (19)
Gruppenvergleich: <i>p</i> = 0,911 <sup>c</sup>		
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers		
a: Daten zum Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten täglichen Lebens wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben; die Gesamtdauer der Studie war 28 Wochen		
b: Berechnung auf Basis der Daten der letzten 2 Wochen mit Tagebuchdaten (mindestens 1 Tag mit Daten), für Studienabbrecher Daten der letzten 2 Wochen unter Behandlung		
c: p-Wert eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests		
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche		

Etwa 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen mussten ihre Arbeit oder sonstigen Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten musste ihre Arbeit oder sonstigen Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder mehr an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten täglichen Lebens durch Asthma-Symptomatik war in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, d. h. es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Fluticason und Salmeterol. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen liegt damit nicht vor.

### 5.3.2.5 Therapiezufriedenheit

In der Studie von Aubier 1999 wurde die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer aktuellen Therapie zu Beginn der Studie sowie nach 28 Wochen Behandlung mit Studienmedikation mithilfe eines 5-stufigen Fragebogens abgefragt (sehr zufrieden, zufrieden, neutral, unzufrieden, sehr unzufrieden). Die Bewertung bezog sich jeweils auf die vergangenen 4 Wochen. Für den Gruppenvergleich des Therapieeffekts wurde die Zahl der Patienten, die sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie waren, zusammengefasst. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit.

Tabelle 27: Fluticason/Salmeterol vs. Fluticason+Salmeterol, Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie

Studie (Studiendauer)	Flu/Salm N = 167	Flu+Salm N = 171
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>		
Aubier 1999 (28 W)	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
Zufriedenheit zu Studienbeginn <sup>a</sup> (Zufriedenheit mit der Vormedikation)		
sehr zufrieden	28 (19)	32 (21)
zufrieden	81 (55)	65 (43)
neutral	29 (20)	40 (26)
unzufrieden	10 (7)	13 (9)
sehr unzufrieden	0	1 (<1)
Zufriedenheit am Ende der Studie <sup>a</sup> (Zufriedenheit mit der Studienmedikation)		
sehr zufrieden	73 (49)	59 (39)
zufrieden	47 (32)	62 (41)
neutral	21 (14)	23 (15)
unzufrieden	5 (3)	5 (3)
sehr unzufrieden	2 (1)	2 (1)
Zufriedenheit am Ende der Studie <sup>b</sup>		
sehr zufrieden oder zufrieden	123 (81)	121 (79)
	<i>p</i> = 0,603 <sup>c</sup>	
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers		
a: für Patienten mit Daten zu Studienbeginn und Studienende (Flu/Salm: n = 148; Flu+Salm: n = 151)		
b: für Patienten mit Daten am Studienende (Flu/Salm: n = 151; Flu+Salm: n = 153)		
c: p-Wert eines Chi-Quadrat-Tests		
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche		

Bereits zu Beginn der Studie waren mehr als 2 Drittel der Patienten mit ihrer Therapie sehr zufrieden oder zufrieden. Diese Zufriedenheit bezog sich auf die Medikation vor der Studie. Am Ende der Studie erreichte die Zufriedenheit – jetzt mit der Studienmedikation – noch bessere Werte. Ein Gruppenunterschied zwischen der fixen und der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol zeigte sich nicht.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass in dieser doppelblinden, double-dummy Studie ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar wurde. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

Aus den Daten liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen oder der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol vor.

### **5.3.3 Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol**

#### **5.3.3.1 Asthma-Symptomatik**

Beim Vergleich des Effekts von Bud/Form versus Flu/Salm auf die Asthma-Symptomatik wurden in den 4 aufgefundenen Studien die Zielgrößen Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage/Nächte betrachtet. Ergänzend wurden der Gebrauch von Bedarfsmedikation als Maß für eine Symptomatik, die von den Patienten als behandlungsbedürftig erlebt wurde, und der Status der Asthma-Kontrolle, erhoben mit dem Asthma Control Questionnaire (ACQ), dargestellt (siehe auch Abschnitt 6.2.1.1).

#### *Asthma-Symptom-Score*

Die Schwere der aktuellen Asthma-Symptomatik wurde in den 4 Studien auf mehrstufigen Skalen erfasst. In den Studien Aalbers 2004 und SAM40048 2003 kamen 5-stufige Tagesskalen zum Einsatz, in SAM40040 2004/Dahl 2006 wurde eine 6-stufige Tagesskala verwendet. Die nächtlichen Symptome wurden in SAM40048 2003 in einer 4-stufigen Skala, in SAM40040 2004/Dahl 2006 in einer 5-stufigen Skala erfasst. Bei Kuna 2007 wurden sowohl für die Tagesskala als auch für die nächtlichen Symptome 4-stufige Skalen (0-3) verwandt. Diese wurden aufsummiert und bilden den Gesamt-Asthma-Score auf einer Skala von 0-6. In allen Skalen zeigen hohe Punktwerte schwere Asthma-Symptome an. Die Skalen wurden in allen Studien als Bestandteil der Patiententagebücher (diary cards) ausgefüllt. Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse zum Asthma-Symptom-Score.

Tabelle 28: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Symptom-Score<sup>a</sup>

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn  Mittelwert (SD)	Während der Behandlung  Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied der Änderung zwischen Studienbeginn und Studienende Mittelwert (95 %- KI)
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Aalbers 2004 (28 W) Symptom-Score (Tag)				
Bud/Form	215	1,6 (0,0-4,1) <sup>b</sup>	0,9 (n. g.) <sup>c</sup>	n. g.
Flu/Salm	224	1,5 (0,0-4,3) <sup>b</sup>	0,8 (n. g.) <sup>c</sup>	
Kuna 2007 (24 W) Gesamt-Symptom-Score				
Bud/Form	1105	1,93 <sup>d</sup>	1,07	0,04; (-0,02; 0,11) <sup>e</sup>
Flu/Salm	1123	1,93 <sup>d</sup>	1,03	
<b>Erwachsene</b>				
SAM40040 2004/Dahl 2006 (24 W) Symptom-Score (Tag)				
Bud/Form	700	1,8 (0,73)	0,8 (0,78)	0,03; (-0,04; 0,10) <sup>f</sup> <i>p</i> = 0,425
Flu/Salm	697	1,8 (0,75)	0,8 (0,79)	
Symptom-Score (Nacht)				
Bud/Form		0,9 (0,69)	0,4 (0,56)	-0,02; (-0,07; 0,03) <sup>f</sup> <i>p</i> = 0,383
Flu/Salm		1,0 (0,68)	0,4 (0,56)	
SAM40048 2003 (12 W) Symptom-Score (Tag)				
Bud/Form	127	1,11 (0,77)	0,87 (0,84)	0,18; (0,01; 0,35) <sup>g</sup> <i>p</i> = 0,0379
Flu/Salm	121	1,20 (0,70)	0,74 (0,70)	
Symptom-Score (Nacht)				
Bud/Form		1,55 (0,73)	0,99 (0,91)	0,14; (-0,039; 0,32) <sup>h</sup> <i>p</i> = 0,1238
Flu/Salm		1,48 (0,79)	0,89 (0,80)	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, unterstrichene Angaben stammen aus den Post-hoc-Analysen, die mit den Stellungnahmen zu A05-13 eingereicht wurden				
a: Aalbers 2004: 5-Punkte-Skala für Symptome (Tag); SAM40040: 6-Punkte-Skala (0-5) für Symptome (Tag) 5-Punkte-Skala (0-4) für Symptome (Nacht); SAM40048: 5-Punkte-Skala (0-4) für Symptome (Tag) eine 4-Punkte-Skala (0-3) für Symptome (Nacht); Kuna 2007: 7-Punkte-Skala für Total Symptom Score (0-6); hohe Punktwerte zeigen schwere Asthma-Symptome an				
b: Mittelwert (Spannweite)				
c: Wert aus einer Graphik abgelesen				
d: Mittelwert über die letzten 10 Tage der Run-in-Phase				
e: Veränderung zwischen Run-in-Phase und dem Mittelwert über die Behandlungsphase, ANCOVA adjustiert für Land und Run-in-Wert				
f: Flu/Salm - Bud/Form; ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
g: ANCOVA, adjustiert für den Score zu Studienbeginn; ausgewertet wurden 103 Patienten pro Gruppe; in der Qualitätsbewertung der Studie nicht berücksichtigt				
h: ANCOVA, adjustiert für den Score zu Studienbeginn; gemessen an Bud/Form: 104, Flu/Salm: 102 Patienten; in der Qualitätsbewertung der Studie nicht berücksichtigt				
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; Salm: Salmeterol; W: Woche				

In allen Studien wurden unter Therapie Symptom-Scores unter dem Ausgangsniveau zu Studienbeginn registriert, d. h. die Asthma-Symptomatik besserte sich. In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 wurden die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mittels adjustierter ANCOVA verglichen, ohne dass statistisch signifikante Unterschiede gefunden wurden. Auch in den Studien Aalbers 2004 und SAM40048 2003 waren die numerischen Gruppenunterschiede der mittleren Symptom-Scores klein. Mit den Stellungnahmen zum Vorbericht zu A05-13 stellte GSK für die Studie SAM40048 2003 Post-hoc Analysen zum Gruppenvergleich der Änderung des Asthma-Symptom-Scores im Lauf der Studie zur Verfügung. Diese Analysen ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fixkombination aus Fluticason und Salmeterol für den Symptom-Score am Tag. Die Änderungen des Symptom-Scores in der Nacht unterschieden sich nicht zwischen den beiden Fixkombinationen. Bei Kuna 2007 wurde nicht nach Symptom-Score Tag und Nacht getrennt. Der Gruppenunterschied des mittleren Gesamt-Symptom-Scores war sehr klein und statistisch nicht signifikant. Wegen der Unterschiede zwischen den verwendeten Skalen sowie der unterschiedlichen Studiendesigns sind die Ergebnisse der Einzelstudien nicht direkt vergleichbar bzw. meta-analytisch kombinierbar.

#### *Symptomfreie Tage und Nächte*

Der Anteil symptomfreier Tage und Nächte als Zielgröße zur Charakterisierung der Schwere der Asthma-Erkrankung wurde in den Studien SAM40040 2004/Dahl 2006, SAM40048 2003 und Kuna 2007 berichtet (siehe Tabelle 29). Tage bzw. Nächte ohne Symptome waren jeweils eine Ausprägung der verwendeten Symptomskalen.

Tabelle 29: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Symptomfreie Tage und Nächte

Studie Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Kuna 2007 24 W	Symptomfreie Tage (%)	Run-in-Phase	Bud/Form 8,8	Flu/Salm 8,6
		Behandlungsphase	44,6	46,0
	Gruppenvergleich	Mittelwertdifferenz: -1,6 <sup>a</sup> ; 95 %-KI: (-4,4; 1,2)		
	Asthma Kontroll-Tage <sup>b</sup> (%)	Run-in-Phase	Bud/Form 5,9	Flu/Salm 5,7
		Behandlungsphase	42,2	43,7
		Mittelwertdifferenz: -1,9 <sup>a</sup> ; 95 %-KI: (-4,7; 1,0)		
	Nächtliches Erwachen (%)	Run-in-Phase	Bud/Form 32,8	Flu/Salm 31,5
		Behandlungsphase	14,6	14,0
		Mittelwertdifferenz: 0,2 <sup>a</sup> ; 95 %-KI: (-1,4; 1,8)		
	<b>Erwachsene</b>			
SAM40040 2004/Dahl 2006 24 W	Symptomfreie Tage in W 1-24	% symptomfreie Tage	Bud/Form N (%)	Flu/Salm N (%)
		0 - ≤ 25	235 (34)	236 (34)
		> 25 - ≤ 50	88 (13)	67 (10)
		> 50 - ≤ 75	89 (13)	109 (16)
		> 75 - ≤ 100	280 (40)	273 (40)
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus logistischer Regression (proportional Odds) adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)	Odds Ratio: 1,03; 95 %-KI: (0,84; 1,25) p = 0,800		

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Symptomfreie Tage und Nächte

Studie Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<i>Erwachsene</i>				
SAM40040 2004/Dahl 2006 24 W	Symptomfreie Nächte in W 1-24	% symptom- freie Nächte	Bud/Form N (%)	Flu/Salm N (%)
		0 - ≤ 25	148 (21)	134 (20)
		> 25 - ≤ 50	54 (8)	49 (7)
		> 50 - ≤ 75	88 (13)	102 (15)
		> 75 - ≤ 100	402 (58)	401 (58)
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus logistischer Regression (proportional Odds) adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio: 0,97; 95 %-KI: (0,78; 1,19) p = 0,758	
SAM40048 2003 12 W	Tage ohne Symptome Median [%] Gruppenunterschied nicht genannt	Studienbeginn Woche 10-12	Bud/Form 7 14	Flu/Salm 0 14
	<u>Anteil symptomfreier Tage [%]</u> (Mittelwert±Standardabweichung)	<u>Studienbeginn</u> <u>Änderung W0</u> <u>bis W12</u>	<u>15,3±23,9</u> <u>21,9±35,3</u> <u>N=105</u>	<u>10,3±19,5</u> <u>27,3±39,1</u> <u>N=104</u>
	<u>Gruppenvergleich:</u> <u>ANCOVA, adjustiert für den Anteil</u> <u>zu Studienbeginn [%]</u>		<u>-5,02; 95 %-KI: (-15,3; 5,2)</u> <u>p = 0,335</u>	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, unterstrichene Angaben stammen aus den Post-hoc-Analysen, die mit den Stellungnahmen zu A05-13 eingereicht wurden a: Veränderung zwischen Run-in-Phase und dem Mittelwert über die Behandlungsphase, ANCOVA adjustiert für Land und Run-in-Wert b: Asthma-Kontroll-Tage definiert als Tage ohne Symptome (Tag und Nacht), ohne Aufwachen aufgrund des Asthmas und ohne Bedarfsmedikation Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche				

In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 war die Verteilung des Anteils symptomfreier Tage bzw. Nächte während der Behandlung unter den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Die statistische Analyse ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Studie SAM40048 2003 zeigte keinen Unterschied bezüglich des medianen Anteils von Tagen ohne Symptome während der letzten 2 Wochen der Behandlung. Die mit der Stellungnahme zum Vorbericht A05-13 eingereichte Analyse zum Gruppenvergleich der

Änderung des Anteils symptomfreier Tage zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Die Analyse zeigt nicht, dass sich der statistisch signifikante Vorteil für Flu/Salm bezüglich der Änderung des Asthma-Symptom-Scores (siehe Tabelle 28) im Anteil symptomfreier Tage niederschlägt. Ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Kombinationen zeigten die Ergebnisse zu symptomfreien Tagen, Asthma-Kontroll-Tagen und nächtlichem Erwachen bei Kuna 2007. Die Studienergebnisse machen deutlich, dass auch unter der Therapie ein großer Teil der Patienten weiterhin Beschwerden hatte.

#### *Anteil von Tagen und Nächten ohne Bedarfsmedikation*

Tabelle 30 zeigt, wie viele Tage bzw. Nächte ohne Bedarfsmedikation von den Patienten dokumentiert wurden.

Tabelle 30: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation

Studie Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>				
Kuna 2007 24 W	Tage ohne Bedarfsmedikation (%)	Run-in-Phase	Bud/Form	Flu/Salm
		Behandlungsphase	8,8	8,8
	Gruppenvergleich		Mittelwertdifferenz: -1,4 95 %-KI: (-4,2; 1,4)	
	Inhalationen von Bedarfsmedikament pro Tag	Run-in-Phase	Bud/Form	Flu/Salm
Behandlungsphase		2,3	2,3	
	Gruppenvergleich		Mittelwertdifferenz: 0,10; 95 %-KI: (0,01; 0,19) p<0,05	

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation

Studie Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis			
<b>Erwachsene</b>					
SAM40040 2004/Dahl 2006 24 W	Tage ohne Bedarfsmedikation	% Tage	Bud/Form N (%)	Flu/Salm N (%)	
		0 - ≤ 25	149 (22)	149 (22)	
		> 25 - ≤ 50	77 (11)	51 (7)	
		> 50 - ≤ 75	87 (13)	98 (14)	
		> 75 - ≤ 100	377 (55)	401 (58)	
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio: 0,95; 95 %-KI: (0,77; 1,17) p = 0,620		
	Nächte ohne Bedarfsmedikation	% Nächte	Bud/Form N (%)	Flu/Salm N (%)	
		0 - ≤ 25	79 (11)	67 (10)	
		> 25 - ≤ 50	39 (6)	33 (5)	
		> 50 - ≤ 75	67 (10)	75 (11)	
> 75 - ≤ 100		505 (73)	509 (74)		
Gruppenvergleich: Odds Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio: 0,92; 95 %-KI: (0,73; 1,17) p = 0,512			
SAM40048 2003 12 W	Tage ohne Bedarfsmedikation		Bud/Form	Flu/Salm	
	Median, [%]				
	Gruppenunterschied nicht genannt	Studienbeginn Woche 10-12	0 22	0 14	
	<u>Anteil an Tagen [%] ohne Bedarfsmedikation (Mittelwert±Standardabweichung)</u>	<u>Studienbeginn Änderung W0 bis W12</u>	<u>16,4±26,6 23,4±41,5 N=107</u>	<u>13,4±25,9 24,7±42,3 N=106</u>	
	<u>Gruppenvergleich: Differenz der LSMEAN der Änderung von W0 bis W12, adjustiert für den Anteil zu Studienbeginn [%]</u>		<u>0,08; 95 %-KI: (-10,8; 11,0) p = 0,989</u>		
	Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, unterstrichene Angaben stammen aus den Post-hoc-Analysen, die mit den Stellungnahmen zu A05-13 eingereicht wurden				
	Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol				

Die Anteile von Tagen und Nächten ohne Bedarfsmedikation waren in der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 unter beiden Fixkombinationen vergleichbar. Die statistische Analyse zeigte keine Gruppenunterschiede. In SAM40048 2003 war der Median der Tage ohne Bedarfsmedikation in der Bud/Form-Gruppe höher als in der Flu/Salm-Gruppe. Eine mit der Stellungnahme zum Vorbericht eingereichte Post-hoc-Analyse der mittleren Änderung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei Kuna 2007 waren die Kombinationen bezüglich der Tage ohne Bedarfsmedikation vergleichbar, statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden. Lediglich die Inhalation von Bedarfsmedikation pro Tag zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fluticason/Salmeterol-Fixkombination. Hierbei handelte es sich um eine Differenz von 0,10 Inhalationen pro Tag, der Unterschied war damit von fraglicher Relevanz.

*Asthma Control Questionnaire*

In den Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007 wurde die Veränderung der Asthma-Kontrolle mit dem standardisierten Asthma Control Questionnaire (ACQ) erfasst. Da der Gesamtscore dieses Instruments teilweise durch den Surrogatparameter FEV<sub>1</sub> bestimmt wird, flossen die Ergebnisse des ACQ nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern wurden nur ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma Control Questionnaire

Studie (Beobachtungsdauer)	Bud/Form Mittelwert (SD)	Flu/Salm Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied (Flu/Salm - Bud/Form)
<b><i>Jugendliche und Erwachsene</i></b>			
Kuna 2007 (24 W)			
Patienten in der Auswertung (n)	n. g.	n. g.	„Ähnliche Besserungen in beiden Gruppen“
ACQ Studienbeginn	2,0 <sup>a</sup> (n. g.)	2,0 <sup>a</sup> (n. g.)	
ACQ Woche 24	1,20 <sup>a</sup> (n. g.)	1,15 <sup>a</sup> (n. g.)	
<b><i>Erwachsene</i></b>			
SAM40040 2004/Dahl 2006 (24 W)			
Patienten in der Auswertung (n)	625	610	
ACQ Studienbeginn (Rohdaten)	2,06 (0,87)	2,06 (0,83)	
ACQ Woche 24 (Rohdaten)	1,03 (0,86)	1,02 (0,85)	
ACQ Woche 24 (adjustierte Daten) <sup>a</sup>	1,01 (0,03) <sup>b</sup>	1,00 (0,03) <sup>b</sup>	
ACQ Änderung vom Studienbeginn zum Studienende (adjustierte Daten) <sup>a</sup>	-1,05 (0,03) <sup>b</sup>	-1,06 (0,03) <sup>b</sup>	-0,01 (0,04) <sup>b, c</sup> 95 %-KI: (-0,09; 0,07) p = 0,829
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller a: aus Graphik abgelesen b: Mittelwert (Standardfehler) c: ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; SD: Standardabweichung			

In beiden Studien wurde in beiden Gruppen über die 24-wöchige Behandlungsdauer eine deutliche Verbesserung der Asthma-Kontrolle registriert. Ein statistisch signifikanter oder numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik keine konsistenten Unterschiede zwischen den Fixkombinationen Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol zeigten. Der isoliert in Studie SAM40048 2003 auftretende statistisch

signifikante Vorteil für Fluticason/Salmeterol bezüglich des Asthma-Symptom-Scores am Tag zeigte sich nicht für den Symptom-Score in der Nacht und führte auch nicht zu einem Vorteil bezüglich anderer Parameter der Asthma-Symptomatik. Der statistisch signifikante Vorteil der Fluticason/Salmeterol-Kombination in Hinblick auf tägliche Inhalationen von Bedarfsmedikation bei Kuna 2007 war mit einer Differenz von 0,1 Inhalationen/Tag von fraglicher Relevanz. Weitere Vorteile für Flu/Salm bezüglich der Asthma-Symptomatik wurden bei Kuna 2007 nicht beobachtet.

Damit ergab der Vergleich von Bud/Form und Flu/Salm keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Effekt der Therapieoptionen auf die Asthma-Symptomatik. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen lag deshalb nicht vor.

### **5.3.3.2 Asthma-Exazerbationen**

In den 4 Studien zum Vergleich von Bud/Form mit Flu/Salm lagen den Auswertungen für Exazerbationsraten unterschiedliche Definitionen von Exazerbation zugrunde. Tabelle 32 zeigt die Definitionen von Asthma-Exazerbationen, Tabelle 33 präsentiert die Ergebnisse zu Exazerbationen.

Tabelle 32: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Aalbers 2004	Hospitalisation oder Notaufnahmebehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 10 aufeinander folgenden Tagen. Bei Glukokortikosteroid-Behandlungen von mehr als 10 Tagen zählte der 11. Tag als 2. Exazerbation.
Kuna 2007	<p>Leichte Exazerbation: 2 aufeinander folgende Tage mit leichter Exazerbation (morgendlicher PEF mindestens 20 % unter dem Baselinewert, mindestens 2 Inhalationen der Bedarfsmedikation pro Tag mehr als zu Baseline oder nächtliches asthmabedingtes Erwachen)</p> <p>Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die eine Hospitalisierung oder Notaufnahmebehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen notwendig machte</p>
SAM 40040 2004/ Dahl 2006	<p>Leichte Exazerbation: eine morgendliche PEFR &gt; 20 % unter dem Wert zu Studienbeginn (Mittelwert der letzten 7 Tage der Run-in-Phase) an <math>\geq 2</math> aufeinander folgenden Tagen und/oder mehr als 3 zusätzliche Einsätze von Bedarfsmedikation/24 Stunden im Vergleich zu Studienbeginn an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen und/oder nächtliches Erwachen durch Asthma an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen.</p> <p>Mittelschwere Exazerbation: Behandlung mit oralem Prednisolon 40-60 mg/Tag für 7-10 Tage aufgrund verschlechterten Asthmas (morgendliche PEFR &gt; 30 % unter dem Wert zu Studienbeginn (Mittelwert der letzten 7 Tage der Run-in-Phase) an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen und/oder klinische Verschlechterung, die nach dem Urteil des Prüfarztes eine Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden notwendig machte). Behandlungen mit oralen Glukokortikosteroiden wurde nur dann als separate Exazerbationen gewertet, wenn sie mehr als eine Woche auseinanderlagen.</p> <p>Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die eine Krankenhauseinweisung notwendig machte</p> <p>(Im Stellungnahmeverfahren wurde für diese Studie zusätzlich eine Analyse der Exazerbationen, die zum Besuch einer Notaufnahme oder zur Krankenhauseinweisung führten, eingereicht (siehe Tabelle 33).</p>
SAM40048 2003	unklare Definition von Exazerbation – Daten blieben unberücksichtigt

Tabelle 33: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Exazerbationen

Studie Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>		
Aalbers 2004 28 W	Absolute Zahl der Exazerbationen (Ereignisse)	Gesamtzahl der Exazerbationen Bud/Form 50 Flu/Salm 59  Krankenhauseinweisung/Notaufnahme Bud/Form 3 Flu/Salm 8  Orale Glukokortikosteroide Bud/Form 47 Flu/Salm 51  Exazerbationsrate, Mittelwert (Ereignisse/Monat und Patient) Bud/Form 0,036/Monat Flu/Salm 0,041/Monat  Gruppenvergleich n. g.
Kuna 2007 24 W	Anzahl der Patienten mit mindestens einer <b>schweren Exazerbation</b> (%)  Gruppenvergleich (Bud/Form vs. Flu/Salm)	Bud/Form 126 (11) Flu/Salm 138 (12)  Hazard Ratio: 0,91; 95 %-KI: (0,72; 1,16), p = 0,45 <sup>a</sup>
	Gesamtzahl schwerer Exazerbationen (Zahl der Tage mit schwere Exazerbationen)	Bud/Form 173 (1143) Flu/Salm 208 (1327)
	Rate der schweren Exazerbationen / 100 Patienten / 6 Monate  Gruppenvergleich (Bud/Form vs. Flu/Salm)	Bud/Form 16 Flu/Salm 19  Ratio: 0,85; 95 %-KI: (0,69; 1,04) p = 0,1 <sup>b</sup>
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer <b>leichten Exazerbation</b> (%)	Bud/Form 689 (63) Flu/Salm 660 (59)
	Leichte Exazerbationen (Tage / Patient / 6 Monate)	Bud/Form 29 Flu/Salm 27

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Exazerbationen

Studie Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Kuna 2007 24 W	Anzahl der Patienten mit mindestens einer <b>Hospitalisierung/Notaufnahmebehandlung</b> (%)	Bud/Form	50 (5)	
		Flu/Salm	70 (6)	
	Gruppenvergleich (Bud/Form vs. Flu/Salm)	Hazard Ratio: 0,71; 95 %-KI: (0,49; 1,02) p = 0,066 <sup>a</sup>		
	Zahl der Hospitalisierungen / Notaufnahmen (Zahl der Tage mit Ereignis)	Bud/Form	72 (174)	
		Flu/Salm	106 (278)	
	Rate der Hospitalisierungen bzw. Notaufnahmen / 100 Patienten / 6 Monate	Bud/Form	5	
		Flu/Salm	8	
	Gruppenvergleich (Bud/Form vs. Flu/Salm)	Ratio: 0,68; 95 %-KI: (0,51; 0,92) p = 0,013 <sup>b</sup>		
<b>Erwachsene</b>				
SAM40040 2004/Dahl 2006 24 W	<b>Gesamtrate Exazerbationen;</b> Mittelwert (SD) (Ereignisse/24 Wochen und Patient)	Bud/Form	2,79/24 Wochen	
		Flu/Salm	2,69/24 Wochen	
	Gruppenvergleich der Raten: Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus Poisson-Modell adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)	Ratio: 0,96; 95 %-KI: (0,84;1,10) p = 0,571		
	<b>Zahl der Exazerbationen pro Patient</b>	Exazerbationen	Bud/Form N (%)	Flu/Salm N (%)
		0	246 (35)	258 (37)
	1	113 (16)	127 (18)	
	2	83 (12)	54 ( 8)	
	3	53 ( 8)	45 ( 6)	
	>3	202 (29)	210 (30)	
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)	Odds Ratio: 1,05; 95 %-KI: (0,87;1,28) p = 0,599		

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Exazerbationen

Studie, Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis			
<b>Erwachsene</b>					
SAM40040 2004/Dahl 2006 24 W	<b>Schweregrad der Exazerbationen</b> (Patienten mit Exazerbationen des genannten Schweregrads, maximaler Schweregrad pro Patient)	Schweregrad	Bud/Form	Flu/Salm	
			N (%)	N (%)	
		schwer	1 (<1)	4 (<1)	
		mittel	79 (11)	63 (9)	
		leicht	371 (53)	369 (53)	
		keine Exazer.	246 (35)	258 (37)	
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		<i>Odds Ratio: 1,11; 95 %-KI: (0,90; 1,36) p = 0,317</i>		
	<b>Mittelschwere / schwere Exazerbationen:</b> Mittelwert über 24 Wochen (Ereignisse/24 Wochen und Patient)	Bud/Form	0,11/24 Wochen		
		Flu/Salm	0,08/24 Wochen		
	Gruppenvergleich der Raten: Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus Poisson-Modell adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		<i>Ratio: 0,75; 95 %-KI: (0,54; 1,05) p = 0,095</i>		
	<b>Mittelschwere / schwere Exazerbationen:</b> Zeitverlauf	Woche 1-8:			
		Bud/Form	0,224/Jahr		
		Flu/Salm	0,227/Jahr		
	Exazerbationen gemäß Protokolldefinition		<i>Ratio: 1,01; 95 %-KI: (0,61; 1,67) p = 0,96</i>		
Gruppenvergleich der Raten: Ratio Flu/Salm / Bud/Form (aus Poisson-Modell adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Woche 9-16:			
	Bud/Form	0,202/Jahr			
	Flu/Salm	0,157/Jahr			
		<i>Ratio: 0,78; 95 %-KI: (0,45; 1,35) p = 0,371</i>			
		Woche 17-24:			
	Bud/Form	0,244/Jahr			
	Flu/Salm	0,105/Jahr			
		<i>Ratio: 0,43; 95 %-KI: (0,23; 0,79) p = 0,006</i>			
<b>Zeit bis zur Exazerbation</b> Median aus Kaplan-Meier Analyse	Bud/Form	47 Tage			
	Flu/Salm	40 Tage			
Gruppenvergleich Flu/Salm / Bud/Form Hazard Ratio		<i>1,03; 95 %-KI: (0,91; 1,18) p = 0,617</i>			

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Exazerbationen

Studie, Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>Erwachsene</i>			
SAM40040 2004/Dahl 2006 24 W	<i>Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; N (%)<sup>c</sup></i>	Bud/Form Flu/Salm	10 (1) 7 (1)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller a: Cox Proportional Hazards Modell für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation bzw. Hospitalisierung b: Poissonregression c: Auswertung wurde mit der Stellungnahme zum Vorbericht eingereicht Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; M: Monate			

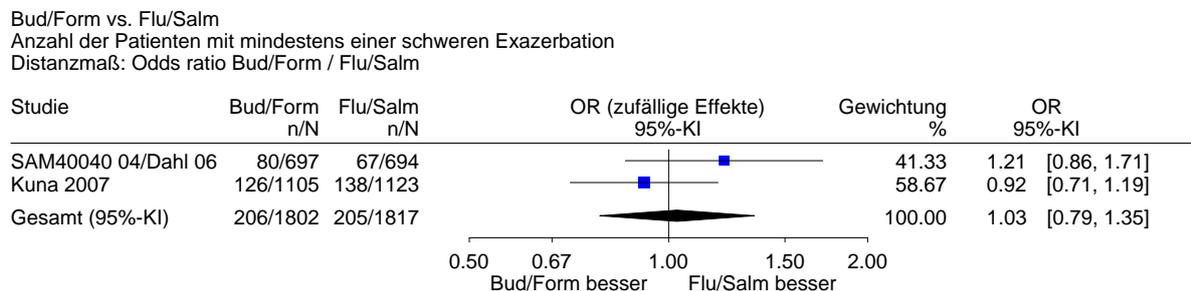
In der Studie von Aalbers 2004 erfolgte der Vergleich der Exazerbationsraten zwischen den Behandlungsgruppen rein deskriptiv. Die Gesamtzahl der Exazerbationen war zwischen Bud/Form und Flu/Salm vergleichbar. Krankenhausaufnahmen bzw. Besuche der Notaufnahme wegen Exazerbationen waren unter Flu/Salm häufiger als unter Bud/Form (8 versus 3 Ereignisse), die Relevanz dieses Unterschieds ist wegen der kleinen Zahl der Ereignisse jedoch unklar.

In der Studie von Kuna 2007 erfolgte der Vergleich der Exazerbationsraten zwischen den Behandlungsgruppen zum Teil deskriptiv (Anzahl leichter und schwerer Exazerbationen). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten schwerer Exazerbationen, die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation bzw. mit einer Hospitalisierung/Notaufnahme wurden nicht gefunden. In dieser Hinsicht waren die Gruppen vergleichbar. Betrachtet man die Rate der Hospitalisierungen bzw. Notaufnahmen pro 100 Patienten und pro 6 Monate zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Bud/Form-Gruppe im Vergleich zur Flu/Salm-Gruppe (5 vs. 8).

In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 wurden weder für die Gesamtexazerbationsraten noch für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Auch bezüglich der Zahl der Exazerbationen pro Patient und des Schweregrads der Exazerbationen waren die Behandlungsoptionen vergleichbar, statistisch signifikante Unterschiede traten bei Betrachtung der Gesamtstudiendauer nicht auf. Im zeitlichen Verlauf (Woche 9 bis 16 vs. Woche 17 bis 24) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Flu/Salm-Gruppe bezüglich des Auftretens mittelschwerer/schwerer Exazerbationen in den Wochen 17 bis 24. Mittelschwere und schwere Exazerbationen waren dabei definiert als Exazerbationen,

die zur Behandlung mit oralen Kortikosteroiden oder zur Krankenhauseinweisung führten (siehe Tabelle 32).

Ein Vergleich der Definitionen von Exazerbationen in den einzelnen Studien ergab, dass die Definitionen von „Exazerbationen“ bei Aalbers 2004, von „mittelschweren und schweren Exazerbationen“ bei SAM 40040/Dahl 2006 und von „schweren Exazerbationen“ bei Kuna 2007 hinreichend vergleichbar waren, um eine Aggregation der Daten in einer Meta-Analyse zu erlauben. Im Folgenden werden diese Ereignisse als „schwere Exazerbationen“ beschrieben. Da für die Daten aus Aalbers 2004 keine Streuungsmaße publiziert waren, konnte diese Studie allerdings nicht in die Meta-Analyse Exazerbationen pro Zeiteinheit eingehen. Der Einschluss der Studien von Aalbers 2004 in die Meta-Analyse der Anzahl der Patienten mit schweren Exazerbationen bzw. mit Hospitalisierung war nicht möglich, da aus dieser Studie ausschließlich die Zahl der Ereignisse, nicht jedoch die Zahl der Patienten mit Ereignis vorlag. Die folgenden Abbildungen zeigen deshalb Analysen der Studien SAM 40040/Dahl 2006 und Kuna 2007 für die Parameter Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation und Rate schwerer Exazerbationen pro Patient und Zeiteinheit. Zusätzlich wird eine Meta-Analyse der Anzahl der Patienten mit Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung wegen Exazerbation gezeigt.

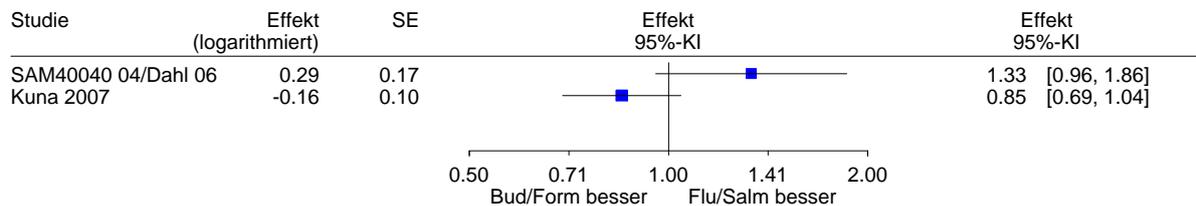


Heterogenität:  $Q=1.62$ ,  $df=1$  ( $p=0.203$ ),  $I^2=38.2\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.22 ( $p=0.826$ ),  $\tau^2=0.015$

Abbildung 8: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Analyse der Anzahl der Patienten mit mindestens einer „schweren Exazerbation“ (Definition siehe Tabelle 32)

Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Gruppe; OR: Odds Ratio; Salm: Salmeterol

Bud/Form vs. Flu/Salm  
Rate schwerer Exazerbationen pro Zeiteinheit  
Distanzmaß: Quotient der Raten Bud/Form / Flu/Salm

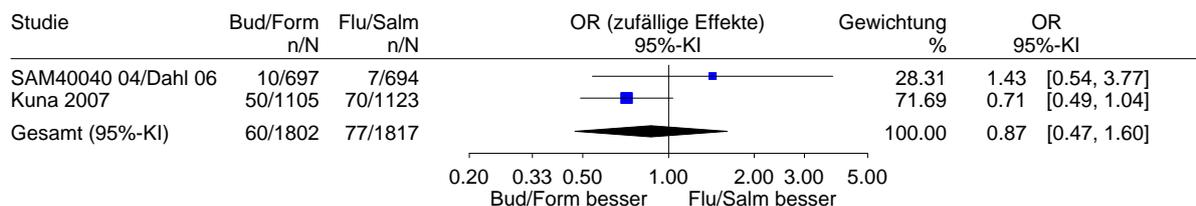


Heterogenität:  $Q=5.1$ ,  $df=1$  ( $p=0.024$ ),  $I^2=80.4\%$

Abbildung 9: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Analyse der Rate „schwerer Exazerbationen“ pro Zeiteinheit (Definition siehe Tabelle 32)

Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; Salm: Salmeterol; SE: standard error

Bud/Form vs. Flu/Salm  
Anzahl der Patienten mit Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung  
Distanzmaß: Odds ratio Bud/Form / Flu/Salm



Heterogenität:  $Q=1.71$ ,  $df=1$  ( $p=0.191$ ),  $I^2=41.6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.45 ( $p=0.651$ ),  $\tau^2=0.101$

Abbildung 10: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Analyse der Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die zum Besuch der Notaufnahme oder zur Krankenhauseinweisung führte

Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Gruppe; OR: Odds Ratio; Salm: Salmeterol

Die Analysen zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation und der Rate schwerer Exazerbationen pro Zeiteinheit zeigten bei moderater bzw. hoher Heterogenität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Für die beiden oben genannten Parameter waren die Ergebnisse der Einzelstudien gegenläufig. Wegen der hohen Heterogenität wurde in Abbildung 9 kein gemeinsamer Schätzer dargestellt. Auch für Exazerbationen, die zum Besuch einer Notaufnahme oder einer Krankenhauseinweisung führten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Bud/Form-Fixkombination und Flu/Salm.

Zusammenfassend ergab sich ein singulärer statistisch signifikanter positiver Effekt der Bud/Form-Fixkombination im Vergleich zu Flu/Salm bezüglich der Rate der Hospitalisierungen oder Notaufnahmen pro Patient und Zeiteinheit. Für die Gesamtrate der „schweren“ Exazerbationen wurde in der Studie SAM 40040/Dahl 2006 ein gegenläufiger Trend zugunsten der Flu/Salm-Fixkombination beobachtet. Meta-Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fixkombinationen. Insgesamt kann damit anhand der Ergebnisse kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Exazerbationen abgeleitet werden. Bezüglich weniger schwerer Exazerbationen gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen.

### **5.3.3.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen**

SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007 waren die einzigen Studien innerhalb des Vergleichs Bud/Form vs. Flu/Salm in denen die Inanspruchnahme von asthmabezogenen medizinischen Versorgungsleistungen als Zielgröße analysiert wurde. Im Berichtsplan zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Zahl der Krankenhausaufnahmen und die Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen als patientenrelevante Endpunkte definiert. Tabelle 34 und Tabelle 35 zeigen die entsprechenden Daten aus SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007. Bei den unter Kuna 2007 gezeigten Daten handelt es sich um die Kosteneffektivitätsanalyse von Price aus dem Jahr 2007, die für die ergänzenden Angaben herangezogen wurde. In Aalbers 2004 wurde darüber hinaus die Zahl der Krankenhauseinweisung infolge einer Exazerbation berichtet (siehe Abschnitt 5.3.3.2).

Tabelle 34: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen, Studie SAM40040 2003/Dahl 2006

Studie (Beobachtungsdauer)	Bud/Form N = 697		Flu/Salm N = 694		Gruppen- unterschied <sup>a</sup>
<i>Erwachsene</i>					
	Risiko (95 %-KI)		Risiko (95 %-KI)		
SAM40040 2004/Dahl 2006 (24 W)					
<b>Arztbesuche</b>					
Zahl der Patienten	38	5,5 % (3,9; 7,4)	37	5,3 % (3,8; 7,3)	0,1 % (-2,3; 2,5)
Zahl der Kontakte	50		55		
Rate der Kontakte pro 10 000 Tage <sup>b</sup>	4,4		5,0		0,88 (0,60; 1,29)
<b>Besuch einer Ambulanz</b>					
Zahl der Patienten	21	3,0 % (1,9; 4,6)	17	2,5 % (1,4; 3,9)	0,6 % (-0,2; 2,3)
Zahl der Kontakte	29		28		
Rate der Kontakte pro 10 000 Tage <sup>b</sup>	2,6		2,5		1,04 (0,62; 1,75)
<b>Besuch der Notaufnahme</b>					
Zahl der Patienten	9	1,3 % (0,6; 2,4)	6	0,9 % (0,3; 1,9)	0,4 % (-0,7; 1,5)
Zahl der Kontakte	10		8		
Rate der Kontakte pro 10 000 Tage <sup>b</sup>	0,9		0,7		1,29 (0,51; 3,26)
<b>Krankenhauseinweisungen</b>					
Zahl der Patienten	1	0,1 % (0; 0,8)	5	0,7 % (0,2; 1,7)	-0,6 % (-1,3; 0,1)
Zahl der Einweisungen	1		5		
Rate der Kontakte pro 10 000 Tage <sup>b</sup>	0,1		0,5		0,20 (0,02; 1,71)
<b>Intensivstation</b>					
Zahl der Patienten	0	0 % (0; 0,5)	2	0,3 % (0; 1,0)	-0,3 % (-0,7; 0,1)
Zahl der Kontakte	0		7		
Rate der Kontakte pro 10 000 Tage <sup>b</sup>	0		0,6		n.b.
<b>Allgemeine Station</b>					
Zahl der Patienten	1	0,1 % (0; 0,8)	4	0,6 % (0,2; 1,5)	-0,4 % (-1,1; 0,2)
Zahl der Kontakte	4		16		
Rate der Kontakte pro 10 000 Tage <sup>b</sup>	0,4		1,4		0,29 (0,10; 0,85)
Kursive Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers; absolute Risiken und Gruppenunterschiede sind Berechnungen des IQWiG (Gruppenunterschied: Differenz der absoluten Risiken für die Zahl der Patienten und relatives Risiko für die Inzidenzrate)					
a: Gruppenunterschied bzgl. der Zahl der Patienten: Differenz des absoluten Risikos mit 95 % Konfidenzintervall; Gruppenunterschied bez. der Rate der Kontakte pro 10 000 Tage: Verhältnis der Inzidenzrate Bud/Form zur Inzidenzrate Flu/Salm mit 95 % Konfidenzintervall					
b: Inzidenzrate = Rate der Kontakte pro 10 000 Behandlungstage = (Zahl der Kontakte/Dauer der Behandlung) x 10 000					
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten; n.b.: nicht berechenbar; Salm: Salmeterol; W: Woche					

Tabelle 35: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen, Studie von Kuna 2007

<b>Studie (Beobachtungsdauer)</b>	<b>Bud/Form N = 1099</b>	<b>Flu/Salm N = 1103</b>	
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>			
	<b>Häufigkeiten (Mittelwert / Patient / 6 Monate)</b>		<b>Gruppenunterschied</b>
Kuna 2007 (26 W)			
<b>Ambulanztransport</b>	0,007	0,011	n. g.
<b>Krankenhaustage</b> Intensivstation und allgemeine Station	0,101	0,154	n. g.
<b>Besuch der Notaufnahme</b>	0,061	0,089	n. g.
<b>Arztbesuche</b>			
Spezialist	0,195	0,204	
Hausarzt	0,178	0,135	n. g.
andere Berufsgruppen	0,037	0,048	
<b>Hausbesuche</b>			
Arzt	0,013	0,008	n. g.
andere Berufsgruppen	0,003	0,022	
<b>Tage mit oraler Steroidmedikation</b>	1,06	1,12	n. g.
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; Salm: Salmeterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der ausgewerteten Patienten; n. g.: nicht genannt; W: Woche			

Neben den absoluten Zahlen der Kontakte und der betroffenen Patienten wurden bei SAM40040 2004/Dahl 2006 die Inanspruchnahmen pro 10 000 Behandlungstage berichtet. Der Gruppenvergleich erfolgte im Studienbericht rein deskriptiv. Berechnungen zum Vergleich der absoluten Risiken und der Raten der Kontakte pro 10 000 Tage zwischen den Fixkombinationen wurden vom Institut durchgeführt.

Bei den eher häufigen ambulanten Inanspruchnahmen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien erkennbar. Diese Beobachtung schloss den Besuch der Notaufnahme ein.

Bei den seltener vorkommenden stationären Behandlungsanlässen waren bei SAM40040 2004/Dahl 2006 durchgängig geringfügig höhere Raten in der mit Flu/Salm behandelten Gruppe zu verzeichnen. In der Bud/Form-Gruppe wurde 1 Patient einmal auf eine allgemeine Station eingewiesen. Unklar blieb, wie es bei nur einer Krankenhauseinweisung zu 4 Kontakten mit der allgemeinen Station kommen kann. In der Flu/Salm-Gruppe wurden 5 Patienten jeweils einmal wegen des Asthmas in ein Krankenhaus eingewiesen, 4 auf eine allgemeine Station und 2 auf eine Intensivstation (Doppelnennungen möglich). Unklar blieb wiederum, wie es innerhalb der einen Einweisung zu mehreren Kontakten kommen kann. Die höhere Zahl der Krankenhauseinweisungen unter Flu/Salm im Vergleich zu Bud/Form spiegelte sich auch in der höheren Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Flu/Salm-Gruppe wider (siehe Abschnitt 5.3.3.4). Die Bedeutung dieses Unterschieds zwischen den Behandlungsoptionen war wegen der geringen Fallzahlen schwer einzuschätzen.

Die Berechnungen zum Gruppenunterschied zeigten mit einer Ausnahme keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Fixkombinationen. Bei der Rate der Kontakte mit einer allgemeinen Station ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Bud/Form-Fixkombination. Die Zahl der Patienten mit Kontakt zu einer allgemeinen Station unterschied sich zwischen den Gruppen allerdings nicht wesentlich.

Bei Kuna 2007 wurden die Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen als Anzahl von Ereignissen pro Patienten und 6 Monate berechnet. Mit Ausnahme der Besuche beim Hausarzt und der Hausbesuche durch den Arzt zeigten sich durchgängig etwas höhere Raten in der Flu/Salm-Gruppe. Statistische Tests zur Bewertung des Gruppenunterschieds wurden nicht durchgeführt. Die numerischen Unterschiede wurden als nicht bedeutsam eingestuft.

Zusammenfassend zeigen sich keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen Bud/Form und Flu/Salm. Ein Zusatznutzen eines der Präparate war damit nicht nachgewiesen.

#### **5.3.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte mittels der Beschreibung unerwünschter Ereignisse. In der Studie von Aalbers 2004 wurden keine Definitionen oder Operationalisierungen für unerwünschte Ereignisse gegeben. Die Erfassung erfolgte über spontane Berichte und Beobachtungen sowie durch eine standardisierte, offene Frage anlässlich der Untersuchungstermine. In den Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und SAM40048 2003 wurden die Termini unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse in Analogie zu der in Zulassungsstudien gebräuchlichen Nomenklatur verwendet. Ein unerwünschtes Ereignis wurde bei SAM40040 2004/Dahl 2006 als unpassendes medizinisches Ereignis

ungeachtet des Zusammenhanges definiert. Bei Kuna 2007 lagen wie bei Aalbers 2004 keine Definitionen oder Operationalisierungen für unerwünschte Ereignisse vor.

Tabelle 36 zeigt die Daten zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 36: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Beobachtungsdauer) N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Aalbers 2004 (28 W)				
Bud/Form (N = 215)	124 (58)	11 (5)	n. g.	10 (5)
Flu/Salm (N = 224)	147 (66)	5 (2)	n. g.	9 (4)
		insgesamt 31 SUE		
Kuna 2007 (24 W)				
Bud/Form (N=1099)	439 (40)	39 (4)	13 (1)	13 (1,2)
Flu/Salm (N=1119)	428 (38)	32 (3)	10 (1)	10 (0,9)
<b>Erwachsene</b>				
SAM40040 2004/Dahl 2006 (24 W)				
Bud/Form (N = 700)	377 (54)	12 (2), 13 SUE	61 (9)	10 (1)
Flu/Salm (N = 697)	384 (55)	20 (3), 29 SUE	58 (8)	14 (2)
SAM40048 2003 (12 W)				
Bud/Form (N = 127)	39 (31)	1 (1), 1 SUE	n. g.	3 (2)
Flu/Salm (N = 121)	44 (36)	1 (1), 1 SUE		2 (2)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten bzw. Studienregisterberichten der Hersteller				
a: randomisierte Patienten				
Bud: Budesonid; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der Patienten; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen				

In der Studie von Aalbers 2004 war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Flu/Salm höher als unter Bud/Form. In SAM40040 2004/Dahl 2006, SAM40048 2003 und Kuna 2007 zeigten sich dagegen keine Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Bei den Raten medikamentenassoziierter unerwünschter Ereignisse und den Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse waren bei kleinen Fallzahlen keine Gruppenunterschiede zu beobachten bzw. Erstere wurden bei Aalbers 2004 und SAM 40048 2003 nicht berichtet. Die Ergebnisse wurden nicht auf statistische Signifikanz überprüft. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 betroffene Patienten) unter Bud/Form etwas höher als unter Flu/Salm mit 2 % (5 betroffene Patienten). Aus der Publikation ging nicht hervor, um welche schwerwiegenden Ereignisse es

sich handelte. In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 waren die Raten vergleichbar, bei Betrachtung der absoluten Patientenzahlen sowie der Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigten sich jedoch unter Flu/Salm höhere Werte als unter Bud/Form. Diese Beobachtung war konsistent mit der höheren Zahl der asthmabedingten Krankenhauseinweisungen in der Flu/Salm-Gruppe (siehe Abschnitt 5.3.3.3). In der Studie SAM40048 2003 und Kuna 2007 zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede im Schadenpotenzial der beiden betrachteten Fixkombinationen Bud/Form und Flu/Salm.

### 5.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus der Studie von Kuna 2007 konnten Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AQLQ Score) extrahiert werden. Der AQLQ ist ein validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (siehe auch Kapitel 6.2.1.5). Die aufgeführten Zahlen wurden einer Graphik entnommen.

Tabelle 37: Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Mittlerer Gesamtscore		
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>				
Kuna 2007	Gesamt-AQLQ-Score		Studienbeginn	Woche 24
Bud/Form (N=1046)		Bud/Form	4,75 <sup>a</sup>	5,55 <sup>a</sup>
Flu/Salm (N=1074)		Flu/Salm	4,80 <sup>a</sup>	5,60 <sup>a</sup>
24 W				
	Gruppenunterschied		<i>n. s.</i>	
Kursive Angaben stammen aus Berichten im Studienergebnisregister der Hersteller				
a: aus Graphik (Fig. 4A) abgelesen				
Form: Formoterol; Bud: Budesonid; Salm: Salmeterol, Flu: Fluticason, AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; N: ausgewertete Patienten; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen				

In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einem Anstieg des Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert, was eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausdrückt. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf.

Die Studie zeigte damit keinen Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für eine der untersuchten Fixkombinationen, ein Zusatznutzen für Bud/Form oder Flu/Salm wurde nicht belegt.

### 5.3.4 Budesonid/Formoterol SMART vs. Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation

#### 5.3.4.1 Asthma-Symptomatik

In der Studie von Vogelmeier 2005 wurde die Asthma-Symptomatik nicht als separater Endpunkt berichtet. Die Asthma-Symptomatik wurde zwar als Bestandteil des Asthma Control Questionnaire (ACQ) erhoben, in dieses Maß der Asthma-Kontrolle gehen aber außer der Symptomatik auch die Lungenfunktion und der Gebrauch von Bedarfsmedikation ein (siehe Kapitel 5.3.1.1). Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte deshalb lediglich der Gebrauch von Bedarfsmedikation als indirektes Maß der Asthma-Symptomatik betrachtet werden. Ergänzend wurden die Ergebnisse des Asthma Control Questionnaire (ACQ) dargestellt.

Tabelle 38: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Gebrauch von Bedarfsmedikation

Studie Beobachtungsdauer	Bud/Form SMART N=1067	Flu/Salm N=1076	Gruppenunter- schied
<b>(Jugendliche und) Erwachsene</b>			
Vogelmeier 2005 52 W Bedarfsmedikation während der Behandlungsperiode (Inhalationen/Tag; Mittelwert)	0,58	0,93	-38 % <sup>a</sup> p <0,001 <sup>b</sup>
a: relative Reduktion in der Bud/Form-SMART-Gruppe im Vergleich zu Flu/Salm b: ANOVA adjustiert für Land Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; W: Wochen			

Für den Gebrauch von Bedarfsmedikation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Bud/Form-SMART-Gruppe benötigte signifikant weniger Inhalationen/Tag als die Flu/Salm-Gruppe (0,58 vs. 0,93).

Tabelle 39: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthma Control Questionnaire

Studie, Beobachtungsdauer	Bud/Form SMART N=1067	Flu/Salm N=1076	Gruppenunterschied <sup>a</sup>
<b>(Jugendliche und) Erwachsene</b>			
Vogelmeier 2005, 52 W			
Adjustierte Mittelwert-Änderung des Gesamt-ACQ-5-Score im Vergleich zu Baseline	-0,64	-0,58	p = 0,069
a: ANCOVA adjustiert für Land und Baselinewert ACQ: Asthma Control Questionnaire; Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; W: Wochen			

In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich im Lauf der Studie eine Verbesserung der durch den ACQ charakterisierten Asthma-Kontrolle. Die Überlegenheit einer Behandlung konnte nicht beobachtet werden. Die Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant.

In der Studie von Vogelmeier 2005 erfolgte keine direkte Messung der Asthma-Symptomatik. Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Parameter waren uneinheitlich. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen kann aus den Daten nicht abgeleitet werden.

#### 5.3.4.2 Asthma-Exazerbation

In der Studie von Vogelmeier 2005 war die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthma-Exazerbation der primäre Zielparameter. Die Häufigkeit schwerer Exazerbationen wurde darüber hinaus durch weitere Operationalisierungen charakterisiert. Die Definition zu schweren Exazerbationen ist in nachfolgender Tabelle beschrieben.

Tabelle 40: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Vogelmeier 2005	Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die zu einer Hospitalisierung oder Notaufnahmebehandlung und/oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen und/oder zu einem außerplanmäßigen Arztbesuch, an dem die Behandlung geändert wird, führt

Gemäß den Ein- / Ausschlusskriterien der Studie von Vogelmeier 2005 sollten Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die mit  $\geq 500 \mu\text{g}$  pro Tag Budesonid oder Fluticason vorbehandelt wurden. Da zu Beginn der Studie Bud/Form in einer Dosierung von 640/18  $\mu\text{g}$  pro Tag und Flu/Salm in einer Dosierung von 500/100  $\mu\text{g}$  pro Tag eingesetzt wurde, war es möglich, dass ein Teil der Patienten in der Studie zunächst unterdosiert war. In der Bud/Form-SMART-Gruppe konnte eine notwendige Dosisanpassung durch den Gebrauch von Bud/Form in der Bedarfstherapie erreicht werden. In der Flu/Salm-Gruppe waren außerplanmäßige Arztkontakte nötig, um die Dosis anzupassen.

Gemäß der oben gezeigten Definition von schweren Exazerbationen in der Studie von Vogelmeier wäre eine Dosisanpassung nach einem Arztbesuch in der Flu/Salm-Gruppe in die Auswertung der Exazerbationen eingegangen, eine Dosisanpassung durch Verwendung von Bud/Form als Bedarfstherapie aber nicht. Diese Ungleichbehandlung der Gruppen kann das Ergebnis der Studie zu ungunsten von Flu/Salm verzerren (siehe auch Kapitel 6.8.1). Deshalb wurden die Auswertungen, die die oben genannte Definition von Exazerbationen verwenden, in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zusätzlich standen Auswertungen von Exazerbationen zur Verfügung, in die außerplanmäßige Arztbesuche nicht eingingen. Diese Auswertungen wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse zu Asthma-Exazerbationen, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Tabelle 41: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthma-Exazerbationen

Studie Beobachtungs- dauer, Fallzahl (N)	Zielgröße	Ergebnis
<i>(Jugendliche und) Erwachsene</i>		
Vogelmeier 2005 52 W Bud/Form SMART N=1067 Flu/Salm N=1076	<b>Schwere Exazerbationen ohne unplanmäßige Arztbesuche</b>	Patienten mit Ereignis, n (%), Ereignisse
	Patienten mit Ereignis, Zahl der Ereignisse	Bud/Form SMART Flu/Salm 132 (12 %); 216 167 (16 %); 267
	<i>Gruppenunterschied</i>	HR: 0,77; 95 %-KI: (0,61; 0,97) p = 0,025 <sup>a</sup>
	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse/Patient/Jahr Bud/Form SMART Flu/Salm 0,19; 95 %-KI: (0,16; 0,23) 0,23; 95 %-KI: (0,19; 0,28)
	<i>Gruppenunterschied (relative Ereignisrate)</i>	0,81; 95 %-KI: (0,68; 0,97) p = 0,023 <sup>b</sup>
	<b>Schwere Exazerbationen, die zur Notaufnahme / Hospitalisierung führen</b>	Patienten mit Ereignis, n (%), Ereignisse
	Patienten mit Ereignis, Zahl der Ereignisse	Bud/Form SMART Flu/Salm 31 (3 %); 48 46 (4 %); 58
	<i>Gruppenunterschied</i>	HR: 0,70; 95 %-KI: (0,42; 1,17) p = 0,18 <sup>a</sup>
	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse/Patient/Jahr Bud/Form SMART Flu/Salm 0,04; 95 %-KI: (0,03; 0,06) 0,05; 95 %-KI: (0,04; 0,07)
	<i>Gruppenunterschied (relative Ereignisrate)</i>	0,83; 95 %-KI: (0,55; 1,25) p = 0,38 <sup>b</sup>

Fortsetzung

Tabelle 41 (Fortsetzung): Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthma-Exazerbationen

Studie	Zielgröße	Ergebnis
<b>Beobachtungsdauer, Fallzahl (N)</b>		
<i>(Jugendliche und) Erwachsene</i>		
	<b>Tage mit schweren Exazerbation</b>	Tage (absolute Zahlen)
	Bud/Form SMART	2 053
	Flu/Salm	3 200
	<i>Gruppenunterschied</i>	Relative Reduktion: -36 %
	<b>Tage mit oralen Steroiden</b>	Tage (absolute Zahlen)
	Bud/Form SMART	1 980
	Flu/Salm	2 978
	<i>Gruppenunterschied</i>	Relative Reduktion: -34 %
		Tage pro Patient pro Jahr
	Bud/Form SMART	2
	Flu/Salm	3
	<i>Gruppenunterschied<sup>e</sup></i>	-1,039; 95 %-KI: (-2,031; 0,124), p = 0,024 <sup>d</sup>
<p>a: Cox Proportional Hazards Modell stratifiziert für Land  b: Poissonregression adjustiert für Land, Zeit in der Studie als Offset-Variable  c: 95 %-KI wurden mit einer nicht-parametrischen Bootstrap-Methode errechnet; Methode zur Errechnung des p-Werts unklar  d: Diskrepanz zwischen 95 %-KI und p-Wert, siehe Text  Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller  Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; W: Wochen</p>		

Die Analyse der schweren Exazerbationen ohne unplanmäßige Arztbesuche zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Bud/Form SMART im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation (bezogen auf Patienten mit Ereignis und auf Ereignisse pro Patient und Jahr). Eine Analyse, die ausschließlich Exazerbationen berücksichtigte, die zu Krankenhausaufnahmen oder Besuchen der Notaufnahme geführt hatten, zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen, es blieb jedoch ein numerisch auffälliger Unterschied zugunsten von Bud/Form SMART erhalten. Die absolute Anzahl der Tage mit oralen Steroiden war in der Bud/Form-SMART-Gruppe um 34 % im Vergleich zur Flu/Salm-Gruppe mit symptomangepasster Dosisadaptation reduziert. Wurde der Einnahme oraler Steroide pro Tag/Patient/Jahr betrachtet, zeigte sich ein statistisch signifikanter p-Wert, deren Berechnungsmethode jedoch unklar blieb. Laut 95 %-Konfidenzintervall erreicht dieser Gruppenvergleich keine statistische Signifikanz.

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie von Vogelmeier 2005 bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebehandlung und / oder einer

Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) ein positiver Effekt von Bud/Form SMART im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Dieses Ergebnis stellt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Bud/Form SMART dar. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen und ob unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung infrage stellen (siehe Kapitel 5.1.4 und 6.2).

#### **5.3.4.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen**

Mit der Studie von Vogelmeier 2005 und der Kosten-Effektivitäts-Analyse von Johansson 2006 konnten Angaben zu unplanmäßigen Arztbesuchen, zu Besuchen der Notaufnahme und zu Krankenhaustagen gemacht werden. Aus der Untersuchung von Johansson 2006 wurden detaillierte Angaben zu Haus- und Arztbesuchen und Krankenhaustagen extrahiert. Die Tabelle 42 fasst die Ergebnisse zu asthmabezogenen Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zusammen.

Tabelle 42: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Asthmabezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie Beobachtungsdauer	Bud/Form SMART N = 1067	Flu/Salm N = 1076	Gruppenunterschied
<i>(Jugendliche und) Erwachsene</i>			
Vogelmeier 2005 52 W			
	Absolute Anzahl		Relative Änderung Bud/Form SMART vs. Flu/Salm
Unplanmäßige Arztbesuche	117	154	-24 %
Besuche der Notaufnahme	38	45	-16 %
Krankenhaustage	59	94	-37 %
	Anzahl pro Patient pro Jahr		Mittelwertdifferenz <sup>a</sup> (95 %-KI)
Arztbesuche			
Spezialist	0,17	0,24	-0,069; (-0,128; 0,010), p = 0,021 <sup>b</sup>
Hausarzt	0,32	0,37	-0,047; (-0,140; 0,046), p = 0,31
andere Berufsgruppen	0,05	0,10	-0,051; (-0,091; 0,014), p = 0,004 <sup>b</sup>
Hausbesuche			
Arzt	0,03	0,04	-0,005; (-0,031; 0,019), p = 0,68
andere Berufsgruppen	0,00	0,01	-0,014; (-0,041; 0,000), p < 0,001 <sup>b</sup>
Besuch der Notaufnahme	0,04	0,06	-0,018; (-0,050; 0,014), p = 0,28
Krankenhaustage			
Intensivstation	0,009	0,005	0,004; (-0,015; 0,027), p = 0,66
allgemeine Station	0,05	0,09	0,042; (-0,122; 0,025), p = 0,24 <sup>b</sup>
a: Gruppenunterschied bzgl. der Anzahl pro Patienten und Jahr: Mittelwertdifferenz mit 95 %-Konfidenzintervall; 95 %-KI wurden mit einer nicht-parametrischen Bootstrap-Methode errechnet; Methode zur Errechnung des p-Werts unklar			
b: Diskrepanz zwischen 95 %-KI und p-Wert, siehe Text			
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; Salm: Salmeterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; W: Woche			

In der Gruppe, die mit Bud/Form SMART behandelt wurde, zeigten sich im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation mit einer Ausnahme durchgängig geringere Werte für die einzelnen Zielgrößen, unabhängig davon, ob die absolute Anzahl oder die Anzahl pro Patient und pro Jahr betrachtet wurden. Die Zahl der Krankenhaustage auf der Intensivstation war dagegen unter Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation geringer als unter Bud/Form SMART. Bei den Arztbesuchen bzw. Hausbesuchen durch „andere Berufsgruppen“ blieb unklar, um welche Berufsgruppen es sich handelte. Diese

Ergebnisse sind nicht unmittelbar auf deutsche Verhältnisse übertragbar, weisen aber auf eine entsprechende Behandlungsnotwendigkeit hin. Bezüglich der statistischen Signifikanz ergaben sich Inkonsistenzen zwischen den 95 %-Konfidenzintervallen und den korrespondierenden p-Werten. Bezogen auf die Ergebnisse der Konfidenzintervalle ist nur das Ergebnis zu den Hausbesuchen durch „andere Berufsgruppen“ grenzwertig signifikant.

Die höchste relative Gruppendifferenz zeigte sich bei den Krankenhaustagen mit 37 % zugunsten der Bud/Form-SMART-Gruppe (59 Tage Bud/Form SMART versus 94 Tage Flu/Salm-Gruppe). Fast ein Viertel weniger unplanmäßige Arztbesuche hatten die Personen der Bud/Form-SMART-Gruppe (117 vs. 154 in der Flu/Salm-Gruppe). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist das Design der Studie zu beachten (siehe Kapitel 6.8.1).

Wegen der Unklarheiten bezüglich der statistischen Methodik zum Gruppenvergleich und der widersprüchlichen Aussagen der präsentierten Daten wurde aus den vorliegenden Informationen kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der betrachteten Therapieoptionen abgeleitet.

#### 5.3.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte mittels der Beschreibung unerwünschter Ereignisse. In der Studie von Vogelmeier 2005 wurden keine Definitionen oder Operationalisierungen für unerwünschte Ereignisse gegeben. Es wurden die Termini unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse in Analogie zu der in Zulassungsstudien gebräuchlichen Nomenklatur verwendet.

Tabelle 43: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>(Jugendliche und) Erwachsene</i>				
Vogelmeier 2005 (52 W)				
Bud/Form SMART (N=1067)	k. A.	80 (7,5) <sup>b</sup>	1 (<0,1) <sup>b, c</sup>	13 (1,2) <sup>b</sup>
Flu/Salm (N=1076)	k. A.	88 (8,2) <sup>b</sup>	2 (0,2) <sup>b, c</sup>	21 (2,0) <sup>b</sup>
a: randomisierte Patienten b: Eigenberechnungen der Prozentangabe c: bezieht sich nur auf schwerwiegende UE Bud: Budesonid; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der Patienten; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen				

Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden keine Angaben gemacht. Insgesamt wurden jeweils ca. 8 % schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Der Anteil von Patienten mit medikamenten-assoziierten unerwünschten Ereignissen war mit unter 1 % sehr selten und bezog sich auf die Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Ein Prozent der Patienten in der Bud/Form-SMART-Gruppe und 2 % in der Flu/Salm-Gruppe mussten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen.

Zusammenfassend zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den untersuchten Therapieschemata bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten. Aus diesen Daten ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial zwischen Bud/Form SMART und Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation.

### 5.3.4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie von Vogelmeier 2005 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) untersucht. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen Fragebogen mit 32 Fragen. Jede Frage wurde auf einer Skala von 1 – 7 bewertet, wobei 7 die geringsten Beeinträchtigungen repräsentiert. Aus den Einzelscores wurde in der Auswertung ein Gesamtscore (0 – 6) gebildet. Eine Veränderung im Gesamtscore von  $\geq 0,5$  wurde von den Autoren als klinisch relevant eingestuft.

Tabelle 44: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>(Jugendliche und) Erwachsene</i>			
Vogelmeier 2005 Bud/Form SMART (N=1067)	Änderung des Gesamt-AQLQ-Scores von Studienbeginn bis -ende, adjustierter Mittelwert <sup>a</sup>	Bud/Form SMART	Flu/Salm
Flu/Salm (N=1076) 52 W		0,60	0,57
		p = 0,51 <sup>a</sup>	
a: ANCOVA adjustiert für Land und Baselinewert. AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; Form: Formoterol; Bud: Budesonid; Salm: Salmeterol; Flu: Fluticason; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; N: ausgewertete Patienten; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; W: Wochen.			

In beiden Behandlungsgruppen kam es im Verlauf der Studie zu einer Verbesserung des Gesamt-AQLQ-Scores im Vergleich zum Ausgangswert. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Änderungen des Scores zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich jedoch nicht. Aus der Studie gab es damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der untersuchten Therapieschemata bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### 5.3.4.6 Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation

In der Originalarbeit von Vogelmeier 2005 gab es keine Hinweise darauf, dass Daten zur Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation erhoben wurden. Der Studienregisterbericht dieser Studie beschrieb jedoch, dass die Patientenzufriedenheit mit dem „Patient Satisfaction with Asthma Questionnaire“ erhoben wurde. Nähere Angaben zu diesem Fragebogen wurden nicht gemacht.

Der Studienregisterbericht enthielt lediglich eine generelle Aussage zum Gruppenunterschied, Daten zu den Fragebögen für den Gruppenvergleich standen nicht zur Verfügung. Laut Registerbericht zeigten sich „keine klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede“ zwischen Bud/Form SMART und der Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation.

Wegen der fehlenden Informationen zum Fragebogen und der unzureichenden Beschreibung der Ergebnisse war eine abschließende Bewertung der Erhebung zur Patientenzufriedenheit nicht möglich. Es bleibt aber festzuhalten, dass kein Beleg für einen durch eine erhöhte Patientenzufriedenheit begründeten Zusatznutzen einer der Kombinationstherapien identifiziert wurde.

Tabelle 45: Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation, Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis			
<i>(Jugendliche und) Erwachsene</i>					
Vogelmeier 2005 Bud/Form SMART (N=1067) Flu/Salm (N=1076) 52 W	Patient Satisfaction with Asthma Medication questionnaire <sup>a</sup>	Bud/Form SMART Flu/Salm	Studien- beginn	Studien- ende	Änderung
	<i>Gruppenunterschied</i>		„similar improvement were seen for both groups“		
			„no differences were detected between the treatment groups“		
Kursive Angaben stammen aus Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers a: In der Publikation von Vogelmeier 2005 gibt es keinen Hinweis auf die Erhebung von Daten zur Patientenzufriedenheit; im Studienregisterbericht gibt es die Beschreibung der Erhebung von Daten zum Patient Satisfaction with Asthma Medication Questionnaire in Frankreich, Schweden und Großbritannien. Daten zu diesem Fragebogen für den Vergleich von Bud/Form SMART vs. Flu/Salm sind nicht verfügbar, es werden lediglich generelle Aussagen gemacht. In der Stellungnahme zum Vorbericht wies AstraZeneca darauf hin, dass die Daten zur Patientenzufriedenheit lediglich explorativ bei weniger als 10 % der Patienten erhoben worden waren. Bud: Budesonid; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy; W: Wochen					

### 5.3.5 Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol

#### 5.3.5.1 Asthma-Symptomatik

Die Studie von Papi 2007a untersuchte den Vergleich von BDP/Form versus Bud/Form bei Erwachsenen, die 18 Jahre und älter waren. Bezüglich der Asthma-Symptomatik wurden der Symptom-Score für den Tag und die Nacht und symptomfreie Tage untersucht. Weiterhin wurden der tägliche Gebrauch und die Tage ohne Bedarfsmedikation untersucht. Die Dokumentation erfolgte über die Patienten mithilfe von Tagebuchkarten (diary cards). In Tabelle 46 und Tabelle 47 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen dargestellt.

Tabelle 46: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studien- beginn	Studienende Woche 11+12	Änderung zwischen Studienbe- ginn und -ende Mittelwert (SD)	Gruppen- unterschied <sup>a</sup>
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert 95 %-KI p-Wert
<i>Erwachsene</i>					
Papi 2007a (12 W)					
Symptom-Score (Tag)					
BDP/Form	107	1,69 (0,70)	0,76 (0,74)	-0,93 (0,78)	0,10; 95 %-KI: (-0,29; 0,09)
Bud/Form	109	1,80 (0,85)	0,94 (0,95)	-0,86 (0,86)	p = 0,287
Symptom-Score (Nacht)					
BDP/Form	107	1,25 (0,78)	0,52 (0,62)	-0,73 (0,75)	-0,13; 95 %-KI: (-0,30; 0,03)
Bud/Form	109	1,37 (0,94)	0,71 (0,80)	-0,66 (0,84)	p = 0,103
Symptomfreie Tage (%)					
BDP/Form	107	2,6 (7,9)	41,9 (40,9)	39,3 (39,6)	4,57; 95 %-KI: (-5,31; 14,45)
Bud/Form	109	3,5 (11,7)	37,8 (40,1)	34,2 (39,1)	p = 0,363
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller a: Unterschied der Werte zu Studienende; ANCOVA adjustiert für Zentrum und Wert zu Studienbeginn Bud: Budesonid; Form: Formoterol; BDP: Beclometason Dipropionat; KI : Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; SD: Standardabweichung; W: Woche					

In beiden Gruppen wurde eine Verbesserung der Symptomscores für Tag und Nacht und eine Zunahme der symptomfreien Tage beobachtet. Es zeigten sich geringfügig bessere Werte für die BDP/Form-Gruppe im Vergleich zur Bud/Form-Gruppe. Die Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz.

Tabelle 47: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Bedarfsmedikation

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studien- beginn	Studienende Woche 11+12	Änderung zwischen Studienbe- ginn und -ende	Gruppen- unterschied <sup>a</sup>
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert 95 %-KI p-Wert
<b>Erwachsene</b>					
Papi 2007a (12 W)					
Bedarfsmedikation (Hübe/Tag)					
BDP/Form	107	2,16 (1,15)	0,76 (0,92)	-1,40 (1,11)	0,06; 95 %-KI: (-0,30; 0,18)
Bud/Form	109	2,28 (1,50)	0,87 (1,04)	-1,42 (1,47)	p = 0,612
Bedarfsmedikation (Hübe/Nacht)					
BDP/Form	107	0,98 (0,87)	0,39 (0,57)	-0,59 (0,83)	0,01; 95 %-KI: (-0,13; 0,15)
Bud/Form	109	1,01 (1,12)	0,40 (0,59)	-0,61 (1,01)	p = 0,924
Tage ohne Bedarfsmedikation (%)					
BDP/Form	107	1,62 (7,31)	52,07 (41,70)	50,45 (40,67)	3,76; 95 %-KI: (-6,89; 14,42)
Bud/Form	109	2,97 (10,49)	48,92 (40,96)	45,95 (41,44)	p = 0,487
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller					
a: Unterschied der Werte zu Studienende; ANCOVA adjustiert für Zentrum und Wert zu Studienbeginn					
Bud: Budesonid; Form: Formoterol; BDP: Beclometason Dipropionat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; SD: Standardabweichung; W: Woche					

Auch bei der Betrachtung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den untersuchten Fixkombinationen.

Die Studie von Papi 2007a zeigte bezüglich der Asthma-Symptomatik keinen Vorteil für eine der untersuchten Fixkombinationen. Ein Zusatznutzen von BDP/Form bzw. Bud/Form konnte damit nicht belegt werden.

### 5.3.5.2 Asthma-Exazerbation

Das Ausmaß der Exazerbationen wurde in allen Studienvisiten nach der Erhebung zu Studienbeginn evaluiert. Die Einteilung erfolgte in leicht, mittelschwer und schwer. Eine detaillierte Beschreibung der Definitionen von Asthma-Exazerbationen zeigt Tabelle 48. Tabelle 49 präsentiert die Ergebnisse zu Exazerbationen.

Tabelle 48: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“ <sup>a</sup>
Papi 2007a	<p>Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die eine Hospitalisierung notwendig macht (nach Auftreten einer schweren Exazerbation sollten die Patienten aus der Studie genommen werden)</p> <p>Mittelschwere Exazerbation: a) morgendlicher PEF liegt an mehr als 2 aufeinanderfolgenden Tagen mindestens 30 % unter dem Baselinewert, oder b) Notwendigkeit von oralen Kortikosteroiden</p> <p>Leichte Exazerbationen: an mehr als 2 aufeinanderfolgenden Tagen: a) morgendlicher PEF liegt mindestens 20 % unter dem Baselinewert, oder b) Gebrauch von mehr als 3 zusätzlichen Inhalationen an Bedarfsmedikation Salbutamol über 24 Stunden im Vergleich zu Baseline oder c) nächtlicher Asthma-Symptomscore <math>\geq 3</math></p>
a: Definition aus dem Studienbericht, in der Publikation nur Verweis auf andere Publikation	

Tabelle 49: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Asthma Exazerbation

Studie Beobachtungsdauer Fallzahl (N)	Zielgröße	Ergebnis		
<i>Erwachsene</i>				
Papi 2007a 12 W BDP/Form (N=107) Bud/Form (N=109)	Zeit bis zur ersten Exazerbation (Median, Spannweite)	Tage bis zur ersten Exazerbation		
		BDP/Form	29 (1-77)	
		Bud/Form	24 (1-69)	
	<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,342 <sup>a</sup>	
	Exazerbationen	Patienten mit Ereignis, n (%)		
	Patienten mit Ereignis	BDP/Form	17 (15,9)	
		Bud/Form	12 (11,0)	
	<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,293	
	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse/Patient/Jahr		
		BDP/Form	1,44	
	Bud/Form	0,60		
<i>Gruppenunterschied</i>		n. g.		
Tage mit Exazerbation / Tage mit Behandlung	BDP/Form	0,013 (0,04)		
	Bud/Form	0,023 (0,11)		
<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,38		
Schweregrad der Exazerbationen; Patienten mit Ereignis, n (%)		leicht	mittel	schwer
	BDP/Form	15 (88)	2 (12)	0
	Bud/Form	10 (83)	2 (17)	0
Schweregrad der Exazerbationen; Ereignisse		leicht	mittel	schwer
	BDP/Form	32	2	0
	Bud/Form	12	2	0
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
a: Unterschied zwischen Kaplan-Meier-Schätzern				
BDP: Beclometason Dipropionat; Bud: Budesonid; Form: Formoterol; n. g.: nicht genannt; W: Wochen				

In der Studie von Papi 2007a wurden keine schweren und nur eine sehr geringe Zahl von mittelschweren Exazerbationen beobachtet. Die Aussage zu den Exazerbationen bezieht sich damit im Wesentlichen auf leichte Exazerbationen, deren Definition auf einer Änderung der Lungenfunktion, dem Gebrauch von Bedarfsmedikation und der nächtlichen Asthma-Symptomatik beruht. Unter BDP/Form traten geringfügig häufiger Exazerbationen auf als unter Bud/Form. Die Tage mit Exazerbationen im Verhältnis zu den Tagen mit Behandlung waren dagegen bei insgesamt geringer Häufigkeit von Exazerbationen unter Bud/Form größer

als unter BDP/Form. Statistische Tests zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Zeit bis zur ersten Exazerbation und der Tage mit Exazerbationen.

Die Studie von Papi 2007a ergab bezüglich der Asthma-Exazerbationen keinen Vorteil für eine der untersuchten Fixkombinationen. Ein Zusatznutzen für BDP/Form oder Bud/Form wurde deshalb mit dieser Studie nicht belegt.

### 5.3.5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen basiert auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse während der Studien.

Tabelle 50: Beclometason/Formoterol vs. Budesonid/Formoterol, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Erwachsene</i>				
Papi 2007a (12 W)				
BDP/Form (N = 109)	40 (36,7) <sup>a</sup>	0	15 (13,8) <sup>a</sup>	0
Bud/Form (N = 109)	43 (39,4) <sup>a</sup>	0	18 (16,5) <sup>a</sup>	1(1) <sup>b</sup>
a: In der Publikation Papi 2007a beschriebene Gesamtraten von UE wurden im Studienbericht als Raten für medikamentenassoziierte UE angegeben. Der Studienbericht beschrieb dagegen die in dieser Tabelle angegebenen Gesamtraten von UE. b: Studienabbruch aufgrund von Halsschmerzen, Herzklopfen und Handtremor BDP: Beclometason Dipropionat; Bud: Budesonid; Form: Formoterol; N: Zahl der Patienten in der Safety-Auswertung; n. g.: nicht genannt; W: Woche				

Bei den unerwünschten Ereignissen lagen widersprüchliche Angaben in der Publikation von Papi 2007a und dem entsprechenden Studienbericht des Herstellers vor. Die in der Originalarbeit angegebene Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (33 Patienten mit unerwünschten Ereignissen: 15 BDP/Form vs. 18 Bud/Form) entsprach den medikamentenassoziierten unerwünschten Ereignissen im Studienbericht. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war im Studienbericht mit 40 Patienten mit Ereignissen in der BDP/Form-Gruppe und 43 in der Bud/Form-Gruppe angegeben. Die Raten aller unerwünschten Ereignisse sowie die der medikamentenassoziierten unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet, und eine Person brach die Studie in der Bud/Form-Gruppe ab.

Die Studie von Papi 2007a zeigte keinen Unterschied im Schadenpotenzial von BDP/Form und Flu/Salm.

### **5.3.6 Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol**

#### **5.3.6.1 Asthma-Symptomatik**

Eine Studie von Papi 2007b untersuchte die Behandlung mit Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol bei Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren. Der Asthma-Symptom-Score und der Gebrauch von Bedarfsmedikation wurde zweimal pro Tag mithilfe von Tagebuchkarten (diary cards) dokumentiert. Der Symptom-Score Tag wurde am Abend auf einer 6-Punkte-Skala von 0 (keine Symptome während des Tages) bis 5 (Symptome so schwerwiegend, dass Person keine normale Aktivität nachgehen kann) aufgetragen. Der Symptom-Score Nacht wurde am Morgen dokumentiert. Auch hier wurde eine 6-Punkte-Skala verwandt von 0 (keine Symptome in der Nacht oder beim Aufwachen) bis 5 (Symptome so schwerwiegend, dass Person nicht schlafen konnte). Tabelle 51 stellt die Ergebnisse für die Symptom-Scores (Tag und Nacht) sowie für die symptomfreien Tage dar.

Tabelle 51: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studien- beginn	Studienende Woche 11+12	Änderung zwischen Studienbeginn und -ende Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied <sup>a</sup>
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert 95 %-KI p-Wert
<b>Erwachsene</b>					
Papi 2007b (12 W)					
Symptom-Score (Tag)					
BDP/Form	115	1,71 (0,56)	0,57 (0,70)	-1,14 (0,68)	0,07; 95 %-KI: (-0,08; 0,21)
Flu/Salm	113	1,80 (0,65)	0,55 (0,70)	-1,25 (0,70)	p = 0,382
Symptom-Score (Nacht)					
BDP/Form	115	1,21 (0,68)	0,44 (0,64)	-0,77 (0,67)	-0,01; 95 %-KI: (-0,15; 0,12)
Flu/Salm	113	1,26 (0,76)	0,48 (0,63)	-0,79 (0,76)	p = 0,834
Symptomfreie Tage (%)					
BDP/Form	115	0,25 (1,88)	55,52 (38,89)	55,27 (38,72)	1,90; 95 %-KI: (-7,99; 11,79)
Flu/Salm	113	0,84 (6,55)	54,25 (38,35)	53,40 (38,47)	p = 0,706
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller					
Asthma-Symptom Score (Tag): 6-Punkte-Skala: 0 = keine Symptome am Tag und 5 = Symptome so schwerwiegend, dass keine normalen Aktivitäten möglich sind)					
Asthma-Symptom Score (Nacht): 6-Punkte-Skala: 0 = keine Symptome in der Nacht oder während des Aufwachens und 5 = Symptome so schwerwiegend, dass Patient nicht schlafen kann)					
a: Unterschied der Werte zu Studienende; ANCOVA adjustiert für geographische Region und Wert zu Studienbeginn					
BDP: Beclometason Dipropionat; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; Salm: Salmeterol; SD: Standardabweichung; W: Woche					

In beiden Gruppen konnte eine Verbesserung der Asthma-Symptomatik beobachtet werden. Während zu Studienbeginn im Mittel weniger als 1 % der Tage frei von Asthma-Symptomatik war, erreichten beide Behandlungsgruppen einen Anteil von etwa 55 % symptomfreien Tagen am Studienende. Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten einer Behandlung lagen nicht vor.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zum Gebrauch von Bedarfsmedikation.

Tabelle 52: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Bedarfsmedikation

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studien- beginn	Studienende Woche 11+12	Änderung zwischen Studienbe- ginn und -ende	Gruppen- unterschied <sup>a</sup>
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert 95 %-KI p-Wert
<b>Erwachsene</b>					
Papi 2007b (12 W)					
Bedarfsmedikation (Hübe/Tag)					
BDP/Form	115	1,92 (0,81)	0,51 (0,66)	-1,41 (0,97)	0,04; 95 %-KI: (-0,13; 0,22)
Flu/Salm	113	2,10 (1,17)	0,50 (0,75)	-1,59 (1,20)	p = 0,611
Bedarfsmedikation (Hübe/Nacht)					
BDP/Form	115	1,06 (0,77)	0,36 (0,60)	-0,70 (0,81)	-0,03; 95 %-KI: (-0,17; 0,10)
Flu/Salm	113	1,02 (0,74)	0,38 (0,61)	-0,64 (0,79)	p = 0,631
Tage ohne Bedarfsmedikation (%)					
BDP/Form	115	0 (0)	60,65 (38,41)	60,65 (38,41)	-1,40; 95 %-KI: (-11,32;
Flu/Salm	113	1,15 (9,80)	62,14 (37,71)	60,99 (38,97)	8,52) p = 0,781
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller					
a: Unterschied der Werte zu Studienende; ANCOVA adjustiert für geographische Region und Wert zu Studienbeginn					
BDP: Beclometason Dipropionat; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; Salm: Salmeterol; SD: Standardabweichung; W: Woche					

Die Behandlungsgruppen unterschieden sich zu Beginn und zum Ende der Studie nicht wesentlich im Gebrauch der Bedarfsmedikation. Die Anzahl der Hübe pro Tag bzw. pro Nacht war in beiden Gruppen fast gleich. Auch bei der Betrachtung der Tage ohne Bedarfsmedikation zeigte sich keine Überlegenheit einer Behandlungskombination.

Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Verminderung der Asthma-Symptomatik.

### 5.3.6.2 Asthma-Exazerbation

Das Ausmaß der Asthma-Exazerbationen wurde, wie in Papi 2007a, in allen Untersuchungen nach der Erhebung zu Studienbeginn dokumentiert. Tabelle 53 zeigt die in dieser Studie verwendeten Definitionen von Asthma-Exazerbationen.

Tabelle 53: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“ <sup>a</sup>
Papi 2007b	<p>Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die eine Hospitalisierung notwendig macht (nach Auftreten einer schweren Exazerbation sollten die Patienten aus der Studie genommen werden)</p> <p>Mittelschwere Exazerbation: a) morgendlicher PEF liegt an mehr als 2 aufeinanderfolgenden Tagen mindestens 30 % unter dem Baselinewert, oder b) Notwendigkeit von oralen Kortikosteroiden</p> <p>Leichte Exazerbationen: an mehr als 2 aufeinanderfolgenden Tagen: a) morgendlicher PEF liegt mindestens 20 % unter dem Baselinewert, oder b) Gebrauch von mehr als 3 zusätzlichen Inhalationen an Bedarfsmedikation Salbutamol über 24 Stunden im Vergleich zu Baseline oder c) nächtlicher Asthma-Symptomscore <math>\geq 3</math></p>
<p>a: Definitionen für Exazerbationen gemäß Studienbericht. Die Definition für mittelschwere Exazerbationen im Studienbericht entspricht der Definition für schwere Exazerbationen in der Publikation Papi 2007b. Die Definition für schwere Exazerbationen wird in der Publikation nicht erwähnt. Entsprechend wurden die Angaben zu schweren Exazerbationen in der Publikation als Angaben zu mittelschweren Exazerbationen gewertet. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls dem Studienbericht.</p>	

Bei den Definitionen kam es zu Diskrepanzen zwischen der Originalarbeit Papi 2007b und dem Studienbericht des Herstellers. Die Definition schwerer Exazerbationen bei Papi 2007b entspricht der Definition mittelschwerer Exazerbationen im Studienbericht. Demzufolge wurden auch die Angaben zum Schweregrad der Exazerbationen in Tabelle 54 korrigiert und entsprechen den Angaben aus dem Studienbericht.

Tabelle 54: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Asthma Exazerbation

Studie Beobachtungs- dauer, Fallzahl (N)	Zielgröße	Ergebnis			
<i>Erwachsene</i>					
Papi 2007b 12 W BDP/Form (N=115) Flu/Salm (N=113)	Zeit bis zur ersten Exazerbation (Mittelwert, Spannweite)		Tage bis zur ersten Exazerbation		
		BDP/Form	14 (3-33)		
		Flu/Salm	30 (4-83)		
	<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,358 <sup>a</sup>		
	Exazerbationen		Patienten mit Ereignis, n (%)		
	Patienten mit Ereignis	BDP/Form	8 (7,0)		
		Flu/Salm	12 (10,7)		
	<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,318		
	Ereignisse/Patient/Jahr		Ereignisse/Patient/Jahr		
		BDP/Form	0,57		
	Flu/Salm	0,90			
<i>Gruppenunterschied</i>					
Schweregrad der Exazerbationen <sup>b</sup> ;		leicht	mittel	schwer	
Patienten mit Ereignis, n (%)	BDP/Form	7 (6 <sup>c</sup> )	2 (2 <sup>c</sup> )	0	
	Flu/Salm	9 (8 <sup>c</sup> )	6 (5 <sup>c</sup> )	0	
Schweregrad der Exazerbationen <sup>b</sup> ; Ereignisse	BDP/Form	12	3	0	
	Flu/Salm	16	7	0	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller					
a: Unterschied zwischen Kaplan-Meier-Schätzern					
b: Angaben zum Schweregrad der Exazerbationen zwischen Publikation und Studienbericht diskrepant. Hier Angaben aus dem Studienbericht (siehe auch Tabelle mit Definitionen für Exazerbationen)					
c: Berechnung des IQWiG, bezogen auf randomisierte Patienten					
BDP: Beclometason Dipropionat; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; Salm: Salmeterol; W: Wochen					

Insgesamt ereigneten sich bei 20 Patienten Exazerbationen, davon bei 8 in der BDP/Form-Gruppe und bei 12 in der Flu/Salm-Gruppe. Leichte und mittelschwere Exazerbationen wurden häufiger in der Flu/Salm-Gruppe im Vergleich zur BDP/Form-Gruppe beobachtet, unabhängig davon, ob die Anzahl der Ereignisse oder Patienten mit Ereignissen betrachtet wurden. Schwere Exazerbationen wurden nicht berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbationen war unter BDP/Form kürzer als unter Flu/Salm. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht beobachtet.

Die Studie von Papi 2007b erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von BDP/Form oder Flu/Salm bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen.

### 5.3.6.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Wie schon in der Papi 2007a-Studie wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen anhand unerwünschter Ereignisse während der Studienperiode bewertet.

Tabelle 55: Beclometason/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N <sup>a</sup>	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Erwachsene</i>				
Papi 2007b (12 W)				
BDP/Form (N = 115)	21 (18,3)	0	5 (4,3)	0
Flu/Salm (N = 113)	16 (14,2)	0	6 (5,3)	0
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller a: randomisierte Patienten Form: Formoterol; BDP: Beclometason Dipropionat; Salm: Salmeterol; Flu: Fluticason; N: Zahl der Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse; W: Wochen				

Bei keinem Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, kein Patient brach die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag bei 18 % in der BDP/Form-Gruppe und 14 % in der Flu/Salm-Gruppe. Insgesamt traten bei 11 Patienten (5 in BDP/Form und 6 in Flu/Salm) medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse auf.

Die Studie von Papi 2007b ergab keinen Hinweis auf einen Unterschied im Schadenpotenzial zwischen BDP/Form und Flu/Salm.

## 5.4 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden.

Tabelle 56: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Exazerbationen	Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivität	Therapiezufriedenheit
<b>Bud/Form versus Bud+Form</b>						
Jenkins 2006	•	•		•		
Pohunek 2006	•			•	•	
Zetterström 2001	•	•		•		
Rosenhall 2002	(•) <sup>a</sup>	•		•	•	
Rosenhall 2003a+b <sup>b</sup>	(•) <sup>a</sup>	•	•	•	•	
<b>Bud/Form SMART versus Bud+Form mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
keine Studien						
<b>Flu/Salm versus Flu+Salm</b>						
Aubier 1999	•		•	•	•	•
Bateman 1998	•			•		
Chapman 1999	•			•		
van den Berg 2000	•			•		
<b>BDP/Form versus BDP+Form</b>						
keine Studien						
<b>Bud/Form versus Flu/Salm</b>						
Aalbers 2004	•	•		•		
SAM40040 2004/Dahl 2006	•	•	•	•		
SAM40048 2003	•			•		
Kuna 2007	•	•	•	•	•	
<b>Bud/Form SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
Vogelmeier 2005	(•) <sup>a</sup>	•	•	•	•	(•) <sup>c</sup>
<b>Bud/Form SMART versus BDP/Form mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
keine Studie						
<b>BDP/Form versus Bud/Form</b>						
Papi 2007a	•	•		•		
<b>BDP/Form versus Flu/Salm</b>						
Papi 2007b	•	•		•		
a: keine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik, sondern Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bzw. des ACQ (Asthma Control Questionnaires); diese Daten wurden nur ergänzend beschrieben						
b: Bei den Publikationen Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002						
c: Daten zur Patientenzufriedenheit wurden erhoben, aber nicht berichtet						

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen

Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf asthmabedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Zusatznutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

#### **5.4.1 Zusammenfassung Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol**

##### *Asthma-Symptomatik*

Eine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik für den Vergleich Bud/Form versus Bud+Form erfolgte für Jugendliche und Erwachsene in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001 sowie für Kinder in der Studie von Pohunek 2006. In diesen Studien kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer Verbesserung der Asthma-Symptomatik. Bei Jenkins 2006 nahm der Anteil der symptomfreien Tage während der Behandlung mit Bud/Form bzw. Bud+Form im Vergleich zur Vormedikation um 31 % bzw. 32 % zu. Bei Zetterström 2001 stieg der Anteil symptomfreier Tage unter Bud/Form um 25 % und unter Bud+Form um 22 %, der Anteil der Nächte mit asthmabedingtem Erwachen sank um 8 % (Bud/Form) bzw. um 6 % (Bud+Form, jeweils im Vergleich zur Behandlung mit Vormedikation).

In der Studie von Rosenhall 2002 wurde die Asthma-Symptomatik mithilfe des Asthma Control Questionnaire (ACQ) erhoben. Der ACQ-Score, in den neben der Asthma-Symptomatik (5 Items) auch der Gebrauch von Bedarfsmedikation (1 Item) sowie die Lungenfunktion (1 Item) einfließen, zeigte bei Behandlung mit der Fixkombination als auch unter der freien Kombination von Budesonid und Formoterol eine Verbesserung von etwa 0,5 Punkten an (Skalenspannweite: 0 – 6).

Die untersuchten Kinder bei Pohunek 2006 zeigten eine Verbesserung des Asthma-Symptom-Scores in beiden Gruppen. Die Veränderungen der Symptom-Scores für Tag und Nacht waren jeweils in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Beide Gruppen wiesen unter Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn weniger nächtliches Erwachen (7 % vs. 18 % Bud/Form bzw. 7 % vs. 17 % Bud+Form) und einen höheren Anteil symptomfreier Tage (53 % vs. 20 % Bud/Form bzw. 51 % vs. 18 % Bud+Form) auf.

Damit zeigte sich bezüglich der Asthma-Symptomatik kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Budesonid und Formoterol ist bezüglich der Zielgröße Asthma-Symptomatik nicht belegt. Die Studien zeigen vielmehr ähnliche Ergebnisse bezüglich der Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination.

##### *Asthma-Exazerbationen*

Bei Jenkins 2006 berichtete ein größerer Teil der Patienten unter der freien Kombination von Budesonid und Formoterol (51 %) eine leichte Exazerbation als unter der Fixkombination

(45 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Zetterström 2001 war der Anteil von Patienten mit leichten Exazerbationen in beiden Gruppen gleich (etwa 40 %).

Der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen war bei Zetterström 2001 unter Bud+Form geringfügig höher (9,6 %) als unter Bud/Form (6,5 %), der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Bei Rosenhall 2002 war der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Bud/Form: 15 %; Bud+Form: 14 %).

Aus den Studien ergab sich damit kein Beleg für unterschiedliche Exazerbationsraten unter Behandlung mit fixer oder freier Kombination von Formoterol und Budesonid.

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

In der Studie von Rosenhall 2003a+b zeigte sich in der Gruppe der mit der freien Medikationskombination behandelten Patienten ein höherer mittlerer Wert von Besuchen der Notaufnahme (0,34 Besuche/Patient/12 Monate) und Arztbesuchen (0,42 Besuche/Patient/12 Monate) als in der Gruppe, die die fixe Kombination erhalten hatte (0,10 bzw. 0,27 Besuche/Patient/12 Monate). Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen allerdings in beiden Gruppen sehr niedrig (<1 Anlass pro Person pro 12 Monate). Statistische Signifikanztests wurden nicht durchgeführt. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Die Ergebnisse können nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination aus Budesonid und Formoterol gewertet werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

In den 5 betrachteten Studien gab es keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zwischen den Darreichungsformen Bud/Form und Bud+Form. Es ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenspotenzial.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Insgesamt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in 3 Studien (Pohunek 2006, Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b) erhoben. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Studie wurde nur für die Studien von Pohunek 2006 und Rosenhall 2002 beschrieben. In diesen beiden Studien wurde jeweils ein Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore) in beiden Behandlungsgruppen um etwa 0,5 Punkte ermittelt. Auch die Verbesserungen der Scores der Einzeldomänen des Fragebogens bei Rosenhall 2002 waren in beiden Gruppen vergleichbar. Für Rosenhall 2003a+b gab es lediglich die Aussage, dass bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten. Ein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten und damit ein Zusatznutzen für die Patienten,

die mit Bud/Form oder Bud+Form behandelt wurden, kann deshalb aus den Studien nicht abgeleitet werden.

#### **5.4.2 Zusammenfassung Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol**

##### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von Flu/Salm und Flu+Salm stieg der Anteil von Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten in allen Studien sowohl unter Flu/Salm als auch unter Flu+Salm an (Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen: Studienbeginn 0 bis 5 %, Studienende: 10 bis 20 %; Patienten mit 100 % symptomfreien Nächten: Studienbeginn 10 bis 15 %; Studienende: 25 bis 35%). Generell waren die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen vergleichbar. Ein in der Studie von Chapman 1999 beobachteter numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil der fixen gegenüber der freien Kombination bezüglich symptomfreier Nächte (33 % der Patienten versus 26 %) zeigte sich in den anderen Studien nicht. Auch in der Studie mit Kindern (van den Berg 2000) waren die Ergebnisse unter Flu/Salm und Flu+Salm vergleichbar.

Zusammenfassend ergaben die Studien keinen Beleg für einen Vorteil einer der Applikationsformen bezüglich der Reduktion der Asthma-Symptomatik. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Fluticason und Salmeterol ist damit nicht belegt. Die Ergebnisse weisen vielmehr darauf hin, dass die Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol in ähnlichem Maß abnimmt.

##### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

In der Studie von Aubier 1999 benötigte die Mehrzahl der Patienten außerhalb der Studienvsiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas (Flu/Salm: 66 % der Patienten; Flu+Salm 68 %). Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten (Flu/Salm: 4 Patienten; Flu+Salm: 6 Patienten), war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Für den Endpunkt Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen ergaben die Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Flu/Salm-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe.

##### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

In keiner der Studien wurden klinisch relevante oder statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sichtbar. Es gab deshalb keinen Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial.

### *Aktivitäten des täglichen Lebens*

Etwas 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der Studie von Aubier 1999 mussten ihre Arbeit oder sonstige Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten musste ihre Arbeit oder sonstigen Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder mehr an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Asthma-Symptome war unter Flu/Salm und Flu+Salm vergleichbar, d. h., es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Fluticason und Salmeterol. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen liegt damit nicht vor.

### *Therapiezufriedenheit*

Ein großer Teil der Patienten war vor Beginn der Studie (Aubier 1999) mit der Vormedikation zufrieden oder sehr zufrieden (74 % bzw. 64 % der Patienten, die später in die Flu/Salm- bzw. Flu+Salm-Gruppen randomisiert wurden). Am Ende der Studie hatte sich der Anteil der Patienten, der zufrieden oder sehr zufrieden mit der Medikation war, auf 81 % (Flu/Salm) bzw. 79 % (Flu+Salm) erhöht. Die Zufriedenheit am Studienende war damit zwischen den Gruppen vergleichbar.

In dieser doppelblinden, double-dummy Studie war ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

Aus den Daten liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen oder der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol vor.

### **5.4.3 Zusammenfassung Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Flu/Salm reduzierte sich die Asthma-Symptomatik in allen Studien sowohl in der Bud/Form- als auch in der Flu/Salm-Gruppe. Die Asthma-Symptom-Scores am Studienende waren vergleichbar zwischen den Gruppen. In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 lag der Anteil von Patienten mit mehr als 75 % symptomfreien Tagen während der Gesamtlaufzeit der Studie in beiden Gruppen bei 40 %. Bei jeweils 58 % der Patienten waren mehr als 75 % der Nächte in der Studie symptomfrei. In der Studie SAM40048 2003 nahm der Anteil symptomfreier Tage in beiden Behandlungsgruppen in

vergleichbarem Ausmaß zu (Bud/Form 22 %; Flu/Salm 27 %). Bei Kuna 2007 erreichten ebenfalls beide Gruppen eine vergleichbare Zunahme symptomfreier Tage (von jeweils 9 % vor Studienbeginn auf 45 % bzw. 46 % während der Studie unter Bud/Form bzw. Flu/Salm). Nächtliches Erwachen wurde bei Kuna 2007 unter Bud/Form von 33 % der Nächte auf 15 % reduziert, unter Flu/Salm von 32 % auf 14 %. Die Inhalationen von Bedarfsmedikation pro Tag waren bei Kuna 2007 zwischen den Gruppen statistisch signifikant verschieden. Der Gruppenunterschied von 0,1 Inhalationen pro Tag ist jedoch von fraglicher Relevanz. Bezüglich des Effekts auf die Asthma-Symptomatik zeigten die Studien damit keinen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fixen Kombinationen von Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol. Ein Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen ist damit nicht belegt.

### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Aalbers 2004 war die mittlere Exazerbationsrate mit 0,036/Monat unter Bud/Form und 0,041/Monat unter Flu/Salm vergleichbar.

Auch in der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 zeigte sich bezüglich der mittleren Exazerbationsrate (Bud/Form: 2,79/24 Wochen; Flu/Salm: 2,69/24 Wochen), der Zahl der Exazerbationen pro Patient, des Schweregrads der Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Allerdings traten in der Berechnung der jährlichen adjustierten Exazerbationsrate für mittelschwere und schwere Exazerbationen gegen Ende der Studie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Flu/Salm Kombination auf.

In der Studie von Kuna 2007 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (11 % Bud/Form versus 12 % Flu/Salm). Ebenso vergleichbar waren die Anzahl der Patienten mit leichter Exazerbation (63 % Bud/Form versus 59 % Flu/Salm), und der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung bzw. Notaufnahmebehandlung (5 % Bud/Form versus 6 % Flu/Salm). Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Bud/Form zeigte sich bei der Betrachtung der Rate der Hospitalisierungen bzw. Notaufnahmen/100 Patienten/6 Monate. Die Rate in der Flu/Salm-Gruppe lag mit 8 statistisch signifikant höher als in der Bud/Form-Gruppe mit 5. Dem steht gegenüber, dass in der Flu/Salm-Gruppe die Anzahl an Inhalationen der Bedarfsmedikation signifikant stärker sank als in der Bud/Form-Gruppe. Der absolute Unterschied betrug 0,10 Inhalationen/Tag und wurde als klinisch wenig relevant eingestuft.

In der Meta-Analyse zeigten die Studien SAM40040/Dahl 2006 und Kuna 2007 für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation (Odds Ratio 1,03; 95 %-KI [0,79; 1,35]) und die Rate schwerer Exazerbationen pro Zeiteinheit (kein gemeinsamer Schätzer wegen hoher Heterogenität) bei mittlerer bis hoher Heterogenität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Für die beiden oben genannten Parameter waren die Ergebnisse der Einzelstudien gegenläufig. Auch für die

Exazerbationen, die zum Besuch einer Notaufnahme oder zu einer Krankenhauseinweisung führten, zeigte sich in der metaanalytischen Betrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied (Odds Ratio 0,87; 95 %-KI [0,47; 1,60]).

Zusammenfassend ergab sich ein singulärer statistisch signifikanter positiver Effekt der Bud/Form-Fixkombination im Vergleich zu Flu/Salm bezüglich der Rate der Hospitalisierungen oder Notaufnahmen pro Patient und Zeiteinheit. Für die Gesamtrate der „schweren“ Exazerbationen wurde in der Studie SAM 40040/Dahl 2006 ein gegenläufiger Trend zugunsten der Flu/Salm-Fixkombination beobachtet. Meta-Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fixkombinationen. Insgesamt kann damit anhand der Ergebnisse kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Fixkombinationen bezüglich „schwerer“ Exazerbationen abgeleitet werden. Bezüglich weniger schwerer Exazerbationen gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen.

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

Daten zur Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Versorgungsleistungen wurden in den Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007 erhoben. Bei den ambulanten Kontakten (einschließlich des Besuchs der Notaufnahme) waren sowohl die Zahl der betroffenen Patienten, die absolute Zahl der Kontakte als auch die Häufigkeiten (Mittelwert/Patient/6 Monate) zwischen den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Bei stationären Kontakten waren die absoluten Risiken unter der Fixkombination von Fluticason und Salmeterol numerisch höher als unter der Fixkombination von Budesonid und Formoterol (Krankenhauseinweisung: 0,1 % vs. 0,7 %; Intensivstation: 0 % vs. 0,3 %; Allgemeine Station: 0,1 % vs. 0,6 %), insgesamt waren die beobachteten Fallzahlen aber sehr gering und die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant. Die Daten von Kuna 2007 zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Hinblick auf Ambulanztransport (0,007 Bud/Form versus 0,011 Flu/Salm), Krankenhaustage (0,101 Bud/Form versus 0,154 Flu/Salm), Besuch der Notaufnahme (0,061 Bud/Form versus 0,089 Flu/Salm), Arztbesuche (Spezialist: 0,195 Bud/Form versus 0,204 Flu/Salm; Hausarzt: 0,178 Bud/Form versus 0,135 Flu/Salm), Hausbesuche (0,013 Bud/Form versus 0,008 Flu/Salm) und Tage mit oraler Steroidmedikation (1,06 Bud/Form versus 1,12 Flu/Salm).

Zusammenfassend ließen sich mit diesen Studien keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen den beiden Fixkombinationen nachweisen. Ein Zusatznutzen eines der Präparate wurde damit nicht belegt.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden

Fixkombinationen. Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) in der Bud/Form-Gruppe höher als in der Flu/Salm-Gruppe mit 2 % (5 Patienten). In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 war die absolute Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Flu/Salm höher als unter Bud/Form (29 Ereignisse bei 20 [3 %] Patienten vs. 13 Ereignisse bei 12 [2 %]) Patienten. Bei Kuna 2007 waren die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Bud/Form-Gruppe etwas höher als in Flu/Salm-Gruppe (40 % Bud/Form und 38 % Flu/Salm, 4 % Bud/Form und 3 % Flu/Salm, 1,2 % Bud/Form und 0,9 % Flu/Salm). Statistisch signifikante Unterschiede traten nicht auf. Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede im Schadenpotenzial der beiden betrachteten Fixkombinationen Bud/Form und Flu/Salm.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Flu/Salm erhob nur die Studie von Kuna 2007 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Scores des Lebensqualitätsfragebogens AQLQ stiegen in beiden Gruppen im Mittel um etwa 0,8 Punkte an. Die Studie zeigte keinen Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für eine der untersuchten Fixkombinationen.

#### **5.4.4 Zusammenfassung Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation**

##### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation wurde in der Studie von Vogelmeier 2005 die Asthma-Symptomatik nur indirekt erhoben (Gebrauch von Bedarfsmedikation und der Asthma-Kontroll-Status). Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Gebrauch von Bedarfsmedikation zugunsten der Budesonid/Formoterol-SMART-Gruppe. Im Bezug auf die Asthma-Kontrolle zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Asthma-Symptomatik kann aus den Daten nicht abgeleitet werden.

##### *Asthma-Exazerbationen*

Bei der Betrachtung schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmehandlung und / oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) zeigten Patienten, die mit der Kombination aus Bud/Form SMART behandelt wurden, statistisch signifikant weniger schwere Exazerbationen als die Flu/Salm-Behandlungsgruppe (0,19 versus 0,23 Ereignisse pro Patient und Jahr; 12 % versus 16 % Patienten mit Exazerbationen) Schwere Exazerbationen, die zur Notaufnahme bzw.

Krankenhauseinweisung führten, kamen in vergleichbarer Größenordnung in den Behandlungsgruppen vor (Bud/Form SMART 0,04, Flu/Salm 0,05 Krankenhauseinweisungen/Notaufnahmehandlung pro Patient und Jahr; 3 % bzw. 4 % Patienten mit Exazerbationen mit Krankenhauseinweisung/Notaufnahmehandlung).

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie von Vogelmeier 2005 bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmehandlung und / oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) ein positiver Effekt von Bud/Form SMART im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Dieses Ergebnis stellt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Bud/Form SMART dar. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen und ob unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung infrage stellen (siehe Kapitel 5.1.4 und 6.2).

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

Die Personen der Bud/Form-SMART-Gruppe nahmen weniger außerärztliche Gesundheitsdienstleistungen (0,05 Bud/Form SMART vs. 0,10 Flu/Salm) und Hausbesuche durch nichtärztliche Gesundheitsdienstleister (0,00 Bud/Form SMART vs. 0,01 Flu/Salm) in Anspruch als die Personen in der Flu/Salm-Gruppe. Bei den Angaben handelte es sich um die Angaben zur Anzahl/Patient/Jahr. Weitere Angaben zu unplanmäßigen Arztbesuchen, Besuchen der Notaufnahme, Krankhaustagen oder Tagen mit oraler Steroidmedikation waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Weil in der Studienpublikation die verwendete statistische Methodik für den Gruppenvergleich nicht eindeutig beschrieben wurde, blieb unklar, ob die Gruppenunterschiede statistisch signifikant waren. Aus den vorliegenden Informationen kann deshalb kein Hinweis für einen Zusatznutzen einer der betrachteten Therapieoptionen abgeleitet werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in der Studie von Vogelmeier 2005 in beiden Gruppen vergleichbar (8 % in beiden Behandlungsgruppen). Die Studie wurde von 1 % (Bud/Form SMART) bzw. 2 % (Flu/Salm) der Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Aus diesen Daten ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial zwischen Bud/Form SMART und Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie von Vogelmeier 2005 kam es in beiden Behandlungsgruppen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem AQLQ (Mittelwertänderungen

zum Ausgangswert 0,60 Bud/Form SMART vs. 0,57 Flu/Salm). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf. Aus der Studie gab es damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der untersuchten Therapieschemata bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

#### *Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation*

Die Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation wurde in der Studie von Vogelmeier 2005 erhoben, aber nicht berichtet. Der Studienregisterbericht enthielt lediglich eine generelle Aussage zum Gruppenunterschied, Daten zu den Fragebögen für den Gruppenvergleich standen nicht zur Verfügung. Laut Registerbericht zeigten sich „keine klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede“ zwischen Bud/Form SMART und der Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Es gibt damit keinen Beleg für einen durch eine erhöhte Patientenzufriedenheit begründeten Zusatznutzen einer der Kombinationstherapien.

### **5.4.5 Zusammenfassung Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von BDP/Form versus Bud/Form untersuchte Papi 2007a den Symptom-Score getrennt für Tag und Nacht sowie die symptomfreien Tage. Die Asthma-Symptomatik nahm unter beiden Fixkombinationen in vergleichbarem Maß ab. Der Anteil symptomfreier Tage erhöhte sich unter BDP/Form von 3 % vor Studienbeginn auf 42 % am Ende der Studie, unter Bud/Form von 4 % auf 38 %. Vorteile der einen Kombination gegenüber der anderen konnten nicht beobachtet werden. Ein Zusatznutzen von BDP/Form bzw. Bud/Form ist damit nicht belegt.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Papi 2007a wurden keine schweren Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung notwendig gemacht hätten, dokumentiert. Die Anzahl der Patienten mit mittelschweren Exazerbationen war gleich groß (jeweils 2 Patienten unter BDP/Form und Bud/Form). Die Studie von Papi 2007a ergab bezüglich der Asthma-Exazerbationen keinen Vorteil für eine der untersuchten Fixkombinationen. Ein Zusatznutzen für BDP/Form oder Bud/Form konnte deshalb mit dieser Studie nicht belegt werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate unerwünschte Ereignisse lag in der BDP/Form-Gruppe bei 37 % und in der Bud/Form-Gruppe bei 39 %. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Unter Bud/Form wurde ein Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Die Studie von Papi 2007a zeigte damit keinen Unterschied im Schadenpotenzial von BDP/Form und Bud/Form.

#### **5.4.6 Zusammenfassung Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol**

##### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von BDP/Form versus Flu/Salm wurde in einer Studie von Papi 2007b der Asthma-Symptom-Score ebenfalls für Tag und Nacht getrennt untersucht. Weiterhin wurden Angaben zu symptomfreien Tagen gemacht. Die Ergebnisse der BDP/Form-Gruppe und Flu/Salm-Gruppe waren für die untersuchten Parameter vergleichbar, am Studienende wurden 56 % symptomfreie Tage in der BDP/Form-Gruppe und 54 % in der Flu/Salm-Gruppe beobachtet. In Bezug auf die Asthma-Symptomatik zeigte sich keine Überlegenheit einer der beiden Kombinationen. Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Verminderung der Asthma-Symptomatik.

##### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Papi 2007 b ereigneten sich bei insgesamt 8 Personen (2 BDP/Form versus 6 Flu/Salm) mittelschwere Exazerbationen. Schwere Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung geführt hätten, wurden nicht beobachtet. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf. Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von BDP/Form oder Flu/Salm bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen.

##### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag bei 18 % in der BDP/Form-Gruppe und bei 14 % in der Flu/Salm-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten nicht auf. Die Studie von Papi 2007b ergab keinen Hinweis auf einen Unterschied im Schadenpotenzial zwischen BDP/Form und Flu/Salm.

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Glukokortikosteroiden und Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden dabei folgende Fragestellungen betrachtet:

Vergleiche		Zahl der Studien	
<b>Vergleich der fixen inhalativen Kombinationen mit den freien inhalativen Kombinationen der gleichen Wirkstoffe</b>			
• fixe Kombination von Budesonid und Formoterol	versus	• freie Kombination aus Budesonid und Formoterol	5
• fixe Kombination von Fluticason und Salmeterol	versus	• freie Kombination von Fluticason und Salmeterol	4
• fixe Kombination von Beclometason und Formoterol	versus	• freie Kombination von Beclometason und Formoterol	0
• fixe Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART)	versus	• freie Kombination von Budesonid und Formoterol mit symptomangepasster Dosisadaptation	0
<b>Vergleich der fixen inhalativen Kombinationen untereinander</b>			
• fixe Kombination von Budesonid und Formoterol	versus	• fixe Kombination von Fluticason und Salmeterol	4
• fixe Kombination von Beclometason und Formoterol	versus	• fixe Kombination von Budesonid und Formoterol	1
• fixe Kombination von Beclometason und Formoterol	versus	• fixe Kombination von Fluticason und Salmeterol	1
• fixe Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART)	versus	• fixe Kombination von Fluticason und Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation	1
• fixe Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART)	versus	• fixe Kombination von Beclometason und Formoterol mit symptomangepasster Dosisadaptation	0

Ein Teil der Stellungnahmen zum Vorbericht beschäftigte sich erneut mit den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung. Das Ziel und die Fragestellung der Nutzenbewertung wurden bereits ausführlich im Stellungnahmeprozess zum Berichtsplan diskutiert. Zu diesem Thema wurden von den Stellungnehmenden keine neuen Argumente vorgebracht. Das Institut verweist deshalb auf die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan [97].

Eine Stellungnahme greift die methodische Nebenfragestellung aus dem Projekt A05-13 auf. Wie im Bericht zu A05-13 ausführlich diskutiert, stellt die methodische Nebenfragestellung keinen Aspekt der Nutzenbewertung dar, sondern sollte lediglich im Vorfeld klären, ob Studien, in denen ein Präparat in einem Arm in fester Dosierung verwendet wird und im anderen Studienarm ein anderes Präparat mit symptomorientierter Dosisadaptation eingesetzt wird, einen adäquaten Vergleich der beiden Präparate erlauben. Die Ergebnisse der Untersuchung haben gezeigt, dass das nicht der Fall ist, weil bei Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen nicht zwischen einem Effekt des Präparats und einem Effekt des Dosierungsschemas getrennt werden kann. Für diese Diskussion wird ebenfalls auf die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A07-01 und auf den Abschlussbericht A05-13 verwiesen [36,97].

## **6.1 Datenlage und -qualität**

Zu 3 der Teilfragestellungen der Nutzenbewertung konnten keine Studien identifiziert werden. Für 3 weitere Teilfragestellungen basiert die Bewertung mit jeweils nur einer Studie auf einer schmalen Datenbasis, die eine abschließende Bewertung der untersuchten Therapieoptionen nicht erlaubt, jedoch Hinweise auf einen potenziellen Zusatznutzen der Therapiealternativen geben kann. Für 3 Fragestellungen lagen aus 5 bzw. 4 Studien ausreichende Informationen für die Bewertung vor.

### *Patientenpopulation in den Studien*

Die meisten Studien wurden mit Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt. In 2 Studien wurden Kinder untersucht. Dies betraf den Vergleich von Bud/Form versus Bud+Form (Pohunek 2006) und den Vergleich der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol (van den Berg 2000). Für die anderen Fragestellungen lagen keine Daten zur Behandlung von Kindern vor.

### *Schweregrad des Asthmas*

Für die Einschätzung des Asthma-Schweregrads der in den Studien behandelten Patienten standen als indirekte Parameter das FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn und die vor Studienbeginn zugelassene antiasthmatische Therapie im Sinne von ICS-Höchstgrenzen zur Verfügung.

Insgesamt waren die Einzelstudien bezüglich des FEV<sub>1</sub>-Ausgangswertes als indirektem Parameter für den Schweregrad des Asthmas nur eingeschränkt vergleichbar. Tatsächlich hatten einige Patientengruppen hochnormale Werte, was Implikationen für die Behandlungsbedürftigkeit und den Spielraum für einen Wirksamkeitsnachweis hat. Bei der Einschätzung ist zu beachten, dass die Werte unter antiasthmatischer Therapie bestimmt wurden und dass FEV<sub>1</sub> nicht zwingend den Schweregrad des Asthmas und insbesondere die patientenorientierten klinischen Parameter widerspiegelt.

Die vorgegebenen Dosierungsbereiche für ICS in der Vorbehandlung vor der Studie waren zwischen den Studien sehr unterschiedlich. Beispielsweise schwankte die zugelassene Tageshöchstdosis für Budesonid zwischen 400 und 2 000 µg. Dementsprechend bestand auch hier keine Vergleichbarkeit zwischen den Studien.

#### *ICS-Dosierungen in den Studien*

Betrachtet man die Empfehlungen aus Leitlinien für die ICS-Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad des Asthmas, so werden für die einzelnen Substanzen folgende Dosierungen als äquivalent gegenübergestellt (Tabelle nach: Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma [9]):

Tagesdosen verschiedener ICS (in µg)						
	Erwachsene			Kinder		
Wirkstoff	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclometason	≤ 500	≤ 1 000	≤ 2 000	< 400	= 400	> 400
Budesonid	≤ 400	≤ 800	≤ 1 600	< 400	= 400	> 400
Ciclesonid	80	160	*			
Fluticason	≤ 250	≤ 500	≤ 1 000	< 200	= 200	> 200
Mometason	200	400	800			

\* Bei unzureichender Asthma-Kontrolle kann eine Dosiserhöhung über 160 µg erwogen werden

Die in den Studien eingesetzten ICS-Dosierungen reichten von niedrigen bis zu hohen Dosierungen. Budesonid wurde in der Mehrzahl der Studien in mittlerer Dosierung eingesetzt. In der Studie von Jenkins wurde allerdings eine hohe Dosierung von Budesonid gewählt. Die maximal zugelassene Tagesdosis von 2000 µg wurde dennoch nicht ausgeschöpft. Bei der Gabe von Fluticason wurden in den verschiedenen Studien niedrige bis hohe Dosierungen ausgeschöpft. In den Studien von Papi 2007a+b wurde Beclometason in einer niedrigen Dosis von 400 µg pro Tag gegeben. In diesen Studien wurde allerdings eine mikrofeine Formulierung von Beclometason eingesetzt, die maximal zugelassene Dosierung dieser Formulierung für alle Asthmaschweregrade beträgt 400 µg. Bei den Studien, die asthmatische Kinder untersuchten, zeigte sich, dass Budesonid in niedriger bis mittlerer Dosis (Pohunek 2006) und Fluticason in mittlerer Dosierung (van den Berg 2000) eingesetzt wurden.

Die Dosierungen der ICS in den verschiedenen Armen der einzelnen Studien waren in den meisten Fällen vergleichbar. Eine Ausnahme war die Studie SAM40048 2003, die innerhalb der Fixkombinationen eine mittlere Fluticasondosis (500 µg pro Tag) mit einer niedrigen Budesoniddosis (400 µg pro Tag) verglich. Die Studie zeigte dennoch keine von den anderen Studien abweichenden Ergebnisse. Es bleibt unklar, ob die Studie nicht zwischen verschiedenen Therapieeffekten diskriminieren konnte (fehlende assay sensitivity) oder ob die Dosisunterschiede für die Effekte nicht relevant waren. Generell wird für ICS eine flache Dosis-Wirkungskurve angenommen.

### *Studienqualität*

Elf der 16 Publikationen wiesen keine oder nur leichte Mängel der Studien- und Publikationsqualität auf. Grobe Mängel wurden bei 5 Publikationen zu 4 Studien festgestellt (Pohunek 2006, Rosenhall 2002, 2003a+b, Bateman 1998). Zusammenfassend waren das Randomisierungs- und das Concealmentverfahren selten ausreichend ausführlich beschrieben. In vielen Fällen blieb auch die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar, da nicht immer nachvollziehbar war, wie mit den Daten von Studienabbrechern umgegangen wurde bzw. wie die Fallzahl in den konkret ausgewerteten Gruppen war. Die Studie von Bateman 1998 wurde hinsichtlich ihrer Qualität abgewertet, da in der Publikation der Studie die Schlussfolgerung der Zusammenfassung nicht von den Ergebnissen gestützt wurde.

## **6.2 Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten**

Bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist es das Ziel des IQWiG, die Bewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen und so zu einer validen Bewertung zu kommen.

Es ist bekannt, dass neben öffentlich zugänglichen Informationen zu Studien häufig zusätzlich nicht öffentlich verfügbare Studien existieren. In vielen Fällen zeigt die veröffentlichte Evidenz einen positiven Ausschnitt der verfügbaren Daten, während neutrale oder negative Daten seltener publiziert werden [98]. Dass die Beschränkung auf publizierte Daten den Effekt einer Behandlung überschätzen kann, wurde z. B. in einer akuten Untersuchung zu Antidepressiva gezeigt [99]. Um dieses Verzerrungspotenzial zu minimieren und zu einer möglichst validen Aussage zu den Effekten einer Intervention zu kommen, bemüht sich das IQWiG, mit den Herstellern der von der Bewertung betroffenen Wirkstoffe zu einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung bislang unveröffentlichter Studieninformationen zu kommen (siehe Kapitel 4.2.2 und 5.1.4).

Die Methoden des IQWiG sehen dabei vor, dass der Abschluss der oben beschriebenen Vereinbarung und insbesondere die in dieser Vereinbarung vorgesehene vollständige Übermittlung der vom Institut angefragten Informationen Voraussetzung für die Verwendung von Daten der Hersteller ist. Hierdurch soll eine Verzerrung der Ergebnisse der Nutzenbewertung durch Bereitstellung selektiver Informationen vermieden werden.

Für die vorliegende Bewertung wurde diese Vereinbarung von den Unternehmen Asche Chiesi (BDP/Form) und GlaxoSmithkline (Flu/Salm) mit dem IQWiG abgeschlossen. Auf Basis der Vereinbarung stellten die Unternehmen alle vom IQWiG angefragten Informationen zu Studien mit ihren Präparaten zur Verfügung, sodass bislang unveröffentlichte Studieninformation in die Bewertung einfließen konnte.

Das Unternehmen AstraZeneca (Bud/Form) hat die Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen mit dem IQWiG nicht abgeschlossen. Aus diesem Grund konnten keine bislang unveröffentlichten Informationen in die Bewertung einfließen (siehe Kapitel 5.1.4). Insbesondere hat das Unternehmen nicht, wie in Stufe 1 der Informationsübermittlung vorgesehen, eine vollständige Liste der mit der Bud/Form-Fixkombination durchgeführten publizierten und unpublishierten Studien vorgelegt. Es bleibt deshalb unklar, ob neben den Studien, die in den im Bericht beschriebenen Datenquellen identifiziert wurden, weitere relevante Studien mit Bud/Form in der festen Dosierung oder mit Bud/Form SMART durchgeführt wurden.

Die Recherche zur vorliegenden Nutzenbewertung zeigte, dass für das Vorgängerprojekt zur Bewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen (Projekt A05-13 [36]) wegen des Fehlens der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen nicht alle zum Zeitpunkt der Bewertung abgeschlossenen Studien in die Bewertung einfließen konnten. Mindestens 2 Studien (Pohunek 2006 und Kuna 2007) waren zum Zeitpunkt der Bewertung A05-13 abgeschlossen und intern berichtet, standen dem IQWiG aber nicht zur Verfügung, weil die Studien noch nicht veröffentlicht waren.

AstraZeneca weist in seiner Stellungnahme zum Vorbericht A07-01 darauf hin, dass die Studie Pohunek 2006 dem IQWiG im Zug einer Literaturanfrage 2005 zur Verfügung gestellt worden sei. Die im Jahr 2005 zur Verfügung gestellte Liste der aus Sicht von AstraZeneca relevanten veröffentlichten Studien erfüllte die Voraussetzungen für die Nutzung durch das IQWiG nicht, weil sie nach Angabe von AstraZeneca nicht vollständig war (d. h. nicht auch alle nicht veröffentlichten Studien enthielt) und weil die Voraussetzung für die Nutzung von Industrieunterlagen durch das IQWiG der Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen ist. Zur Studie von Kuna 2007 merkt AstraZeneca in seiner Stellungnahme an, dass diese Studie u. a. einen Arm mit Bud/Form SMART enthalte, Bud/Form SMART zum Zeitpunkt der Bewertung A05-13 noch nicht zugelassen gewesen sei und sich die Fragestellung der Studie damit außerhalb der damals zugelassenen Indikation bewegt habe. Es ist richtig, dass der Studienarm, in dem die Patienten Bud/Form SMART erhielten, für die Bewertung nicht relevant war. Unabhängig davon hatte die Studie 2 Arme mit Bud/Form und Flu/Salm in fester Dosierung. Diese beiden Studienarme waren für die Bewertung A05-13 relevant. Sie wurden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung A07-01 für den Vergleich von Bud/Form und Flu/Salm in fester Dosierung analysiert. Diese Studienarme hätten bereits in die Bewertung A05-13 eingehen müssen.

Neben den Studien von Pohunek 2006 und Kuna 2007 waren die Studien Noonan 2006 [60] und D5896C00005 [64] vor Beendigung der Bewertung zu A05-13 abgeschlossen und intern berichtet. Auch diese Studien standen wegen der noch nicht erfolgten Publikation für die Bewertung A05-13 nicht zur Verfügung (siehe Kapitel 5.1.4). Zu diesen Studien merkt AstraZeneca an, dass sie für die Bewertung nicht relevant seien, weil sie mit einem in Deutschland nicht zugelassenen Inhalator durchgeführt worden seien. Obwohl diese Studien mit einem in Deutschland nicht zugelassenen Inhalator durchgeführt wurden, waren sie potenziell relevant, da es weitere Studien gab, die ggf. eine Anwendbarkeit der Daten aus Noonan 2006 und D5896C00005 auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt wurden, zeigen konnten [100-105]. Auch wenn nach Abwägung der vorhandenen Daten die Studien Noonan 2006 und D5896C00005 letztendlich nicht in die Bewertung eingeflossen sind, sollten für eine Nutzenbewertung alle vorhandenen, potenziell relevanten Studien offengelegt werden. Die Entscheidung über die Relevanz der Studien kann nicht im Vorfeld der Bewertung durch den Studiensponsor getroffen werden. Die Entscheidung über den Studieneinschluss ist Aufgabe des IQWiG. Abweichende Meinungen zum Studieneinschluss können im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden.

Weil generell infrage steht, ob die wesentliche relevante Evidenz in die Nutzenbewertung eingeflossen ist, wird der Hinweis auf einen Zusatznutzen von Bud/Form SMART bezüglich schwerer Exazerbationen aus dem Vergleich mit Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation unter Vorbehalt gestellt (siehe Kapitel 5.3.4.2).

### **6.3 Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS**

#### **6.3.1 Ergebnisse der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien**

In den untersuchten Studien zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der fixen und freien Kombination von LABA und ICS bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Dieses Ergebnis gilt sowohl für den Vergleich Bud/Form versus Bud+Form als auch für Flu/Salm versus Flu+Salm. Für den Vergleich BDP/Form versus BDP+Form lagen keine Studien vor.

Aufgrund der inhaltlichen Heterogenität der einbezogenen Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, sondern die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten in der Regel nicht nur keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, auch die numerischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren klein, sodass der fehlende Unterschied voraussichtlich nicht durch eine ggf. zu kleine Fallzahl bei der Betrachtung sekundärer Endpunkte zustande kommt.

Für die 4 Studien, die in den Vergleich Flu/Salm versus Flu+Salm eingegangen sind (Aubier 1999, Bateman 1998, Chapman 1999, van den Berg 2000), führten Nelson et al. eine Meta-Analyse durch [106]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden diese Studien nicht meta-analytisch aggregiert, weil in den Studien verschiedene Dosierungen der Testpräparate eingesetzt wurden und damit wahrscheinlich Patienten unterschiedlichen Asthma-

Schweregrads eingeschlossen wurden (siehe oben). Die Studie von van den Berg 2000 schloss außerdem im Gegensatz zu den anderen Studien Kinder ein. Die Meta-Analyse von Nelson et al. zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für die Fixkombination für den Lungenfunktionsparameter PEF, nicht aber für FEV<sub>1</sub>. Für den patientenrelevanten Endpunkt Asthma-Symptomatik (analysiert als Median % symptomfreie Tage und Nächte) zeigte sich auch in dieser Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol. Damit unterstützt die Meta-Analyse von Nelson das Fazit der vorliegenden Bewertung.

### **6.3.2 Berücksichtigung der Studie CT03 zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Beclometason und Formoterol**

Zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Beclometason und Formoterol wurde keine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil in der einzigen verfügbaren Studie (Studie CT-03) BDP in der freien Kombination mit FCKW formuliert war, FCKW-haltige ICS aber in Deutschland nicht mehr zugelassen sind [97]. Darüber hinaus wurde in der Studie CT03 Formoterol in der Fixkombination als mikrofeine Formulierung mit HFA im MDI eingesetzt, in der freien Kombination aber als Pulver.

In den Stellungnahmen zum Berichtsplan wurde vorgebracht, dass die Studie dennoch berücksichtigt werden könne, weil mit der randomisierten doppelblinden Studie CT01 die Äquivalenz der in CT03 angewendeten Dosierung von 400 µg/Tag BDP HFA im MDI und 1000 µg/Tag BDP FCKW im MDI im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt sei [107,108]. Darüber hinaus sei ebenfalls die Äquivalenz der in CT03 verwendeten Darreichungen von Formoterol gezeigt (Form HFA im MDI und Form im DPI, Studie CT02 [109]). Gemäß den Methoden des IQWiG sei mit diesen Studien die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Studie CT03 mit nicht zugelassenen Präparaten auf Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, gezeigt.

Zur Studie CT01 zum Vergleich BDP HFA vs. BDP FCKW wurde keine Vollpublikation vorgelegt. Die Studie lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen (Abstract und Posterpublikation [107,108]) nicht abschließend beurteilen. Davon unabhängig zeigte sich aus den eingereichten Unterlagen für den Vergleich von BDP HFA im MDI mit BDP FCKW im MDI im Dosisverhältnis 1:2,5 für PEF als primären Zielparameter Äquivalenz (auf Basis des in der Studie definierten Äquivalenzbereiches für morgendlichen PEF von  $\pm 25$  L/min; mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Änderung im Verlauf der Studie: 10,06 L/min; 95 %-KI: 0,88; 19,24;  $p = 0,032$ ). Der Gruppenunterschied war allerdings statistisch signifikant, und der Äquivalenzbereich in dieser Studie eher weit definiert. In anderen Studien zu Äquivalenzfragestellungen von ICS wurden engere Äquivalenzbereiche definiert ( $\pm 15$  L/min, siehe Kapitel 6.3.3).

Die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik und zu unerwünschten Ereignissen in der Studie CT01 zeigten keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Es bleibt jedoch unklar, ob

die Studie überhaupt geeignet war, potenzielle Unterschiede hinsichtlich dieser Parameter zu zeigen. Zum einen war die Studie nicht zum Nachweis therapeutischer Äquivalenz hinsichtlich dieser patientenrelevanten Parameter geplant. Zum anderen war die Studie mit einer Studiendauer von 8 Wochen hierfür auch eher zu kurz. Auch erfüllt die Studie in der Gesamtschau nicht alle Anforderungen, die aktuell von der EMEA als Voraussetzungen für den Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz von inhalativen Kortikosteroiden diskutiert werden [110]; hier wird beispielsweise gefordert, dass zur Beurteilung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mindestens eine weitere Kontrollgruppe mit einer unterschiedlichen Dosierung vorzusehen ist. Dies war in der Studie CT01 nicht der Fall.

Insgesamt kann die Anwendbarkeit der Daten aus Studie, die mit BDP FCKW durchgeführt wurden, auf Patienten, die mit BDP HFA behandelt werden, nicht als eindeutig nachgewiesen angesehen werden. Die Studie CT03 wurde deshalb nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (zur Diskussion der Ergebnisse dieser Studie siehe unten).

Der Vergleich von Form HFA im MDI und Form im DPI (Studie CT02 [109]) zeigte ebenfalls eine Äquivalenz der beiden Darreichungsformen für den primären Zielparameter ( $FEV_1$  AUC). Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich in dieser Studie aber für die Zeit bis zum Wirkungseintritt und für die Wirkdauer. Für diese beiden Parameter erzielte Form HFA im MDI bessere Ergebnisse als Form DPI. Besonders relevant erscheint dabei, dass nach 12 Stunden (Dosierungsintervall in Studie CT03) unter Form HFA im MDI bei 51 % der Patienten noch eine Wirkung vorlag, während das unter Form im DPI nur noch bei 33 % der Patienten der Fall war. Wirkung wurde für diese Untersuchung als Änderung von 12 % des Sollwerts oder 200 ml  $FEV_1$  definiert. Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten, z. B. zur Asthma-Symptomatik, liegen aus der Studie CT02 nicht vor; es bleibt also unklar, wie sich die verlängerte Wirkdauer auf die Asthma-Symptomatik auswirkt.

In der Studie CT03 [111,112] zeigten sich in der Gruppe der BDP/Form-HFA-Fixkombination im MDI bessere Ergebnisse für die Asthma-Symptomatik als in der Gruppe der freien Kombination von BDP FCKW im MDI und Formoterol im DPI (mittlerer Unterschied im Anstieg symptomfreier Tage: 6,1 %, 95 %-KI: 0,1; 12,1; mittlerer Unterschied im Anstieg symptomfreier Nächte: 7,6 %, 95 %-KI: 1,7; 13,6; siehe Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht). Bezüglich der Asthma-Exazerbationen gab es in der Studie keine Unterschiede zwischen der fixen und der freien Kombination. Insbesondere auf Basis der Ergebnisse der Studie CT02 erscheint es möglich, dass die Gruppenunterschiede in der Asthma-Symptomatik nicht durch die Gabe der fixen im Vergleich zur freien Kombination zustande kommen, sondern vielmehr durch die längere Wirkdauer der mikrofeinen Formoterol-HFA-Darreichung im MDI im Vergleich zur Formoterolgabe im DPI bedingt sind. Für einen adäquaten Vergleich der fixen und freien Kombination sollte auch das Formoterol in der freien Kombination in der HFA-Formulierung gegeben werden. Formoterol HFA im MDI steht mittlerweile zur Verfügung.

### **6.3.3 Anwendbarkeit von Studien mit Bud/Form MDI in der Bewertung von Bud/Form DPI**

Die Bewertung von Arzneimitteln durch das IQWiG bewegt sich im Rahmen der in Deutschland gültigen Zulassung. Die Methoden des IQWiG ermöglichen jedoch die Berücksichtigung von Studien mit nicht zugelassenen Behandlungen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, anwendbar sind. Als anwendbar werden die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann angesehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das Merkmal der Zulassung (hier den Inhalator) beeinflusst werden [113].

Die Bud/Form Fixkombination ist in Deutschland ausschließlich in einem Pulverinhalator (DPI) zugelassen. In anderen Ländern, z. B. in den USA, ist Bud/Form dagegen als MDI zugelassen.

In der Literaturrecherche wurde mit der Studie von Noonan 2006 eine Studie identifiziert, die Bud/Form im MDI mit der freien Kombination von Budesonid im MDI und Formoterol im DPI vergleicht. Da der Bud/Form MDI in Deutschland nicht zugelassen ist, stellt sich die Frage der Anwendbarkeit der Ergebnisse dieser Studie. Es gibt 3 RCTs, die die Bud/Form-Fixkombination im DPI mit der im MDI vergleichen und damit grundsätzlich für die Klärung der Frage der Anwendbarkeit geeignet sind [100-105]. Die Autoren dieser Studien gehen auf Basis der Studienergebnisse von einer therapeutischen Äquivalenz der beiden Darreichungsformen aus. Eine Stellungnahme des Herstellers AstraZeneca zu dieser Frage findet sich in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht.

Da in den Stellungnahmen zum Vorbericht noch einmal darauf hingewiesen wurde, dass die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen ggf. nicht vergleichbar seien, wurden die Ergebnisse der Studien einem detaillierten Review unterzogen. Die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus den 3 Studien sind in Anhang F dargestellt. Bei den Studien handelte es sich um Äquivalenzstudien, die primären Endpunkte der Studien waren Lungenfunktionsparameter. Für patientenrelevante Endpunkte in den Studien wurden keine Äquivalenzbereiche definiert.

Die Ergebnisse der Studien sind inkonsistent. In den Studien von Morice 2008a und 2008b wurden bezüglich patientenrelevanter Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, die mit verschiedenen Inhalatoren behandelt wurden, beobachtet. Die Studie von Morice 2007 ergab dagegen statistisch signifikante Vorteile für den DPI im Vergleich zum MDI für die Endpunkte symptomfreie Tage und Tage mit Asthma-Kontrolle. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Ergebnisse ein Problem des multiplen Testens sind. Dennoch ist die Anwendbarkeit der Ergebnisse mit dem MDI auf Patienten, die mit dem DPI behandelt werden, nicht zweifelsfrei nachgewiesen. Ergänzend ist zu beachten, dass die

EMEA in der überarbeiteten Guideline zu inhalativen Präparaten zur Behandlung von Asthma und COPD davon ausgeht, dass verschiedene Inhalatoren potenziell zu unterschiedlichen Ergebnissen führen [110]. Im Sinne eines konservativen Ansatzes sollen deshalb Studien, die mit dem Bud/Form MDI durchgeführt wurden, nicht in die Nutzenbewertung einfließen. Die Studie von Noonan 2006 wurde deshalb aus der Bewertung herausgenommen.

#### **6.4 Direkter Vergleich der Fixkombinationen**

Im direkten Vergleich der Fixkombinationen zeigten sich für die meisten patientenrelevanten Endpunkte keine numerisch auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den jeweils gegenübergestellten Kombinationspräparaten. Insbesondere die Vergleiche von BDP/Form versus Bud/Form und BDP/Form versus Flu/Salm ergaben keine Hinweise auf Unterschiede zwischen diesen Therapieoptionen.

Der Vergleich Bud/Form versus Flu/Salm (in fester Dosierung) und Bud/Form SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation zeigte für die meisten betrachteten Endpunkte ebenfalls keine Unterschiede.

Eine Meta-Analyse der Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007 im Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung ergab unter Flu/Salm eine höhere Rate an Exazerbationen, die zu Besuchen der Notaufnahme oder zu Krankenhauseinweisungen führten, als unter Bud/Form (beide Präparate in fester Dosierung). In diese Meta-Analyse gingen aus der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 wegen der zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts verfügbaren Daten ausschließlich Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führten, ein. Aus der Studie von Kuna 2007 standen nur Daten zu Exazerbationen, die zu Besuchen der Notaufnahme oder zu Krankenhauseinweisungen führten, zur Verfügung. Die gemeinsame Analyse erschien trotz der unterschiedlichen Operationalisierung berechtigt, da in beiden Fällen Exazerbationen, bei denen die Patienten unmittelbar ärztliche Hilfe in Anspruch genommen haben, betrachtet wurden. Darüber hinaus gibt es in der Praxis keine klare Trennung zwischen der Behandlung in einer Notaufnahme und einer Krankenhauseinweisung.

Mit den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde für die Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 eine Analyse der Exazerbationen, die zu Besuchen der Notaufnahme oder zu Krankenhauseinweisungen führten, zur Verfügung gestellt. Da so Ergebnisse mit gleicher Operationalisierung vorlagen, wurden diese Daten in der Meta-Analyse verwendet. Die Meta-Analyse auf Basis dieser Daten zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen.

Für andere Exazerbationsparameter zeigten die Studien gegenläufige Ergebnisse. So zeigte SAM40040/Dahl 2006 für die Rate aller schweren Exazerbationen einen Trend zugunsten von Flu/Salm, der in der Endphase der Studie statistische Signifikanz erreichte. In Kuna 2007 war die Rate schwerer Exazerbationen dagegen unter Flu/Salm (statistisch nicht signifikant) höher

als unter Bud/Form. Bezüglich dieses Parameters gab es aus den Studien deshalb keinen Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen einer der Fixkombinationen (in fester Dosierung).

Im direkten Vergleich von Bud/Form SMART mit der Kombination aus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation zeigte die Studie von Vogelmeier 2005 unter Bud/Form SMART geringere Raten an schweren Exazerbationen bei gleichzeitig niedrigerem Gebrauch an Bedarfsmedikation. Diese Ergebnisse wurden nicht durch eine zweite Studie bestätigt. Dieses Ergebnis stellt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Bud/Form SMART dar. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen und ob unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung infrage stellen (siehe Kapitel 5.1.4 und 6.2).

Die Inanspruchnahme fachärztlicher und nicht-ärztlicher medizinischer Leistungen war in der Bud/Form-SMART-Gruppe ebenfalls geringer als unter Flu/Salm, allerdings waren die statistischen Ergebnisse (Konfidenzintervalle / p-Werte) nicht konsistent und daher nicht eindeutig zu interpretieren. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit traten keine Unterschiede zwischen den Therapiealternativen auf.

## **6.5 Stellenwert einer potenziell verbesserten Adhärenz**

Als möglicher Vorteil einer Fixkombination von Medikamenten im Vergleich zur freien Kombination der Einzelsubstanzen wird häufig die Verbesserung der Adhärenz der Patienten als Folge der Vereinfachung der Therapie postuliert. Die gleiche Argumentation wird für einen möglichen Vorteil des Bud/Form-SMART-Regimes vorgebracht, bei dem ein Inhaler für Erhaltungs- und Bedarfstherapie verwendet wird, während in konventionellen Therapieregimes mit Fixkombinationen zur Bedarfstherapie ein separater Inhaler mit LABA oder SABA eingesetzt wird.

### *Adhärenz als Surrogatparameter*

Die verbesserte Adhärenz an sich ist jedoch kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entsteht erst, wenn es durch die verbesserte Adhärenz zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kommt. Sofern verbesserte Adhärenz grundsätzlich mit einem verbesserten Therapieergebnis einhergeht, kann man davon sprechen, dass „Adhärenz“ ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Nutzen darstellt. Theoretisch ist allerdings bei verbesserter Adhärenz auch ein unverändertes Therapieergebnis (z. B. bei Dosierung im Sättigungsbereich) oder eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar, weshalb nicht per se von einem positiven Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis ausgegangen werden kann. Um die Relevanz einer verbesserten Adhärenz zu zeigen, sind deshalb sowohl die gesteigerte Adhärenz als auch der verbesserte Therapieeffekt in geeigneten Studien zu zeigen.

Abbildung 11 zeigt die möglichen Zusammenhänge zwischen der Vereinfachung der Therapie, der potenziell verbesserten Adhärenz und den patientenrelevanten Endpunkten. Innerhalb dieser Zusammenhänge gibt es 2 Typen von patientenrelevanten Endpunkten, zum einen die Zufriedenheit des Patienten mit der Therapie, die ggf. direkt durch die Vereinfachung der Therapie beeinflusst wird, zum anderen das patientenrelevante Therapieergebnis selbst (z. B. eine verminderte Exazerbationsrate), das ggf. durch eine verbesserte Adhärenz entsteht. Diese patientenrelevanten Endpunkte können in Studien gemessen werden.

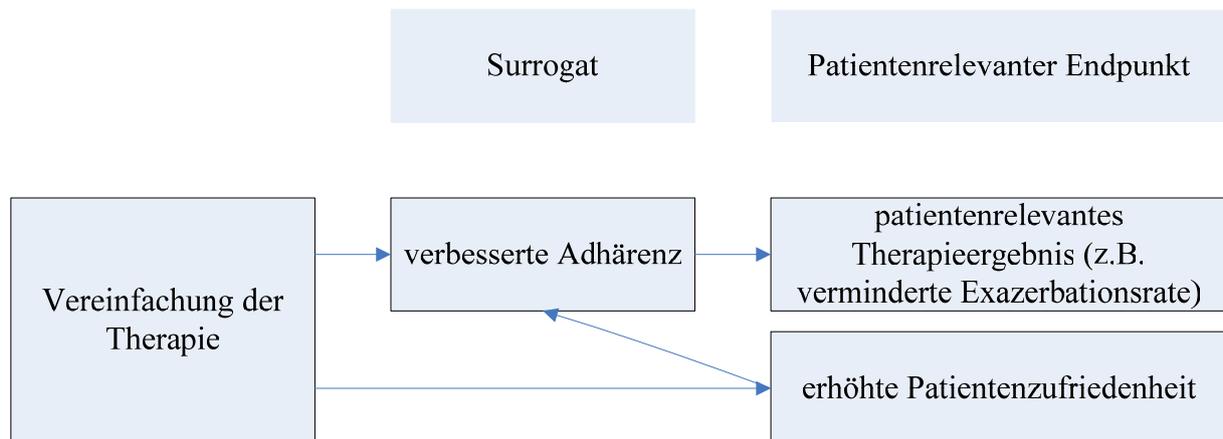


Abbildung 11: Mögliche Auswirkungen einer Vereinfachung der Therapie

Aus den Stellungnahmen im Projekt A05-13 ergab sich die Frage, inwieweit es ausreicht, als Maß für die durch eine verbesserte Adhärenz vermittelten Therapieeffekte ausschließlich die Adhärenz selbst zu erheben, ob also die Adhärenz ein valides Surrogat für ein in der Folge entstehendes patientenrelevantes Therapieergebnis darstellt.

Das Methodenpapier des IQWiG [113] formuliert als Anforderung für ein valides Surrogat den Nachweis eines plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhangs zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts aus Interventionsstudien. Ein Surrogat wird als nicht valide betrachtet, wenn in wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt wurde, dass eine Intervention einen Einfluss auf das Surrogat, nicht aber auf den patientenrelevanten Endpunkt hatte oder wenn eine Intervention inkonsistente Effekte bei Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt erzeugt.

Eine systematische Übersichtsarbeit von DiMatteo zum Zusammenhang von Adhärenz und Therapieergebnissen zeigte, dass es in einer Meta-Analyse der identifizierten Studien einen positiven Zusammenhang dieser Parameter gibt, d. h. dass eine bessere Adhärenz mit besserem Therapieergebnis verbunden ist [114]. Die Betrachtung der Einzelstudien ergab jedoch ein sehr heterogenes Bild. Die Assoziation zwischen Adhärenz und Therapieergebnis

reichte von negativen Werten (schlechtere Therapieergebnisse bei besserer Adhärenz) über fehlende Assoziation bis zu positiven Werten (bessere Therapieergebnisse bei besserer Adhärenz). Eine substanziell positive Assoziation zwischen Adhärenz und Therapieergebnis sahen die Autoren dieser Übersichtsarbeit nur in 13 von 63 Studien [114].

In die Arbeit von DiMatteo sind Studien in den verschiedensten Indikationen eingeflossen, Studien mit Patienten mit Asthma waren allerdings nicht darunter. Ein HTA-Bericht zur Bewertung von Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adhärenz in der Arzneimitteltherapie im Hinblick auf den Therapieerfolg beschreibt aber auch für Patienten mit Asthma, dass eine verbesserte Adhärenz (hier erreicht durch Schulungsmaßnahmen) nicht in allen Fällen zu verbesserten Therapieergebnissen führt (verbesserte Therapieergebnisse in 2 von 4 Studien, in denen eine verbesserte Adhärenz gezeigt wurde) [115]. Dass auch bei Maßnahmen, die unmittelbar die inhalative Therapie des Asthmas betreffen, mit verbesserter Adhärenz nicht notgedrungen ein verbessertes Therapieergebnis gezeigt werden kann, beschreibt die Studie von Mann et al. [116], eine kleine, offene RCT, in der ein ICS-Therapieschema von 4 Inhalationen 2-mal täglich mit einem Schema von 2 Inhalationen 4-mal täglich verglichen wurde. In der Gruppe, die von einer 2-mal täglichen Inhalation zu einer 4-mal täglichen Inhalation wechselte, nahm die mittlere Zahl an Inhalationen pro Tag ab und der Prozentsatz der Tage mit weniger als den empfohlenen Inhalationen zu. Das Therapieergebnis, gemessen als Lungenfunktion und Asthma-Symptom-Score, änderte sich in dieser Gruppe nicht. In der Gruppe, die während der gesamten Studie eine 2-mal tägliche Inhalation beibehielt, kam es nicht zu einer Abnahme der Inhalationen pro Tag. Auch in dieser Gruppe änderte sich das Therapieergebnis nicht. Es bleibt unklar, ob die Studie hinreichend sensitiv war, um einen Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis zu zeigen; unabhängig davon erbringt sie keinen Beleg für diesen Zusammenhang. Auch die Arbeit von Rand et al., eine doppelblinde RCT mit offener Verlängerungsphase, die die Adhärenz und die Therapieergebnisse unter Montelukast mit den Ergebnissen unter Fluticason untersucht, beschreibt, dass klinische Endpunkte nur inkonsistent mit der Adhärenz bezüglich Montelukast und Fluticason assoziiert waren [117]. U. a. war der Zusammenhang vom Schweregrad des Asthmas abhängig.

Insgesamt sprechen die Daten gegen die Annahme, dass die Adhärenz generell als valides Surrogat für ein patientenrelevantes Therapieergebnis angesehen werden kann. Das bedeutet, als Nachweis für einen potenziellen Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination bzw. des Bud/Form-SMART-Regimes im Vergleich zum konventionellen Einsatz von Fixkombinationen durch eine Vereinfachung der Therapie reicht es nicht aus, eine erhöhte Adhärenz zu zeigen. Es ist vielmehr notwendig, die potenziell verbesserten patientenrelevanten Therapieergebnisse direkt zu belegen.

*Geeignete Studiendesigns zur Darstellung der Effekte einer Vereinfachung der Therapie*

Der Vergleich der Adhärenz und der dadurch entstehenden Therapieergebnisse von fixen und freien Kombinationen von LABA und ICS bzw. von Bud/Form SMART und ICS/LABA mit symptomangepasster Dosisadaptation kann nicht in doppelblinden Studien vorgenommen werden, da durch das für die Verblindung notwendige double-dummy Design die Unterschiede in der Handhabung der Medikation für die Patienten nicht erlebbar werden.

Für den Vergleich dieser Therapiealternativen sind deshalb abhängig von der Fragestellung 2 verschiedene Typen von Studiendesigns notwendig. Die Beurteilung des generellen Nutzens bzw. Schadens ist in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, double-dummy Studien zu zeigen. Durch dieses Design wird eine Verzerrung der Studienergebnisse minimiert.

Ein ggf. höherer Nutzen durch verbesserte Adhärenz und daraus entstehende bessere Therapieergebnisse ist in randomisierten, kontrollierten, offenen Studien zu belegen. In diesen Studien wird der ggf. vorliegende Vorteil der Applikation von LABA und ICS als fixe Kombination bzw. die Verwendung derselben Fixkombination in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form-SMART-Regime) für die Patienten erlebbar. Gleichzeitig wird durch die Randomisierung und die parallele Beobachtung einer Kontrollgruppe die Ergebnissicherheit erhöht. In den offenen Studien sind geeignete Maßnahmen notwendig, um eine mögliche Verzerrung durch das offene Design zu minimieren (z. B. verblindete Endpunkterhebung).

Die Ein-/Ausschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung sahen den Einschluss solcher Studien in die Bewertung vor, so war z. B. die Verblindung der Studien kein Einschlusskriterium. In der Recherche wurden 3 offene Studien identifiziert. Als Ziel der offenen Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b für den Vergleich Bud/Form mit Bud+Form wurde explizit die Beurteilung der Sicherheit angegeben, diese Studien waren also nicht darauf ausgerichtet, die Adhärenz und die mögliche Verbesserung des Therapieergebnisses durch eine erhöhte Adhärenz zu beurteilen. Die offene Studie von Vogelmeier 2005 zum Vergleich von Bud/Form SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation folgt dagegen der oben angeführten Argumentation. Die Autoren weisen auf die potenziell verbesserte Adhärenz unter Bud/Form SMART hin, beschreiben aber die Notwendigkeit, die Effektivität dieses Regimes zu prüfen, und stellen die Vorteile des offenen Designs für die Untersuchung der vorliegenden Fragestellung dar. Daten zur Adhärenz wurden in der Publikation nicht berichtet, primärer Endpunkt war vielmehr das Therapieergebnis, nämlich die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation.

In diesen offenen Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b wurden unter der fixen Kombination kleinere Studienabbruchraten als unter der freien Kombination beobachtet (6 vs. 11 % und 6 vs. 15 %). In den doppelblinden, double-dummy Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001, die ebenfalls Bud/Form mit Bud+Form verglichen, waren die Raten der Studienabbrucher dagegen in beiden Gruppen vergleichbar (13 vs. 10 % und 16 vs. 15 %).

Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis auf eine verbesserte Adhärenz unter der Fixkombination in den offenen Studien sein. Die Therapieergebnisse in den offenen Studien von Rosenhall waren bezüglich Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen sowie Nebenwirkungen allerdings vergleichbar zwischen den Gruppen. Bei Vogelmeier 2005 zeigten sich unter dem Bud/Form-SMART-Regime nur eine geringfügig niedrigere Rate von Studienabbrüchen im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation (11 vs. 14 %). Innerhalb der Therapieergebnisse ergaben sich aus dieser Studie aber u. a. Hinweise für eine niedrigere Rate an schweren Asthma-Exazerbationen unter dem Bud/Form-SMART-Regime (siehe Kapitel 5.3.4.2).

Außerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte die Studie von Sovani et al. [118] in einem offenen und randomisierten Vergleich die Anwendung von Bud/Form SMART und Bud in freier Kombination mit einem kurzwirksamen Beta-2-Sympatomimetikum. Patienten der Bud/Form-SMART-Gruppe inhalierten signifikant mehr Budesonid und brachen die Studie signifikant seltener ab als Patienten unter der freien Kombination von Bud+Beta-2. Allerdings konnte auch in dieser Studie nicht gezeigt werden, dass sich mit der besseren Adhärenz auch patientenrelevante Endpunkte verbessern. Die Asthma-Symptomatik (ACQ Score), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (MiniAQLQ), die Zahl der Arztbesuche und die orale Steroidmedikation unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich der Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis in randomisierten kontrollierten Studien untersuchen lässt, dass aber die wenigen bisher vorliegenden Daten darauf hinweisen, dass eine verbesserte Adhärenz nicht immer zu besseren Therapieergebnissen führt. Adhärenz kann damit für die Untersuchung einer Asthmatherapie nicht als valides Surrogat für die Messung von Therapieeffekten herangezogen werden.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht des Projekts A05-13 wurde argumentiert, dass der Nachweis verbesserter Therapieergebnisse als Folge verbesserter Adhärenz in RCT nicht möglich sei, da die Durchführung einer RCT – unabhängig von der Behandlung – per se mit einer hohen Adhärenz verbunden sei. Das IQWiG teilt diese Auffassung nicht.

Es ist zwar richtig, dass das Design einer RCT so angelegt sein kann, dass eine hohe Adhärenz der Patienten resultiert und damit die Adhärenz im Behandlungsalltag nicht abgebildet wird, es sind aber auch RCT denkbar, in denen die Adhärenz derjenigen im Behandlungsalltag näher kommt.

Bei der Überlegung, ob sich Adhärenz in RCT realistisch abbilden lässt, ist zu beachten, dass das Design einer RCT zunächst einmal nur eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsoptionen sowie eine Kontrollgruppe verlangt. Durch diese beiden Maßnahmen wird die interne Validität der Studie sichergestellt. Zu trennen von diesen beiden

Designcharakteristika sind die Verblindung, die Selektion bestimmter Patientengruppen, die Vorgabe strikt definierter Behandlungen oder die engmaschige Nachverfolgung von Patienten. Wie bereits oben ausgeführt, ist wegen des notwendigen double-dummy Designs die Beobachtung der Adhärenz in verblindeten Studien nicht möglich, sodass zur Untersuchung der Fragestellung offene RCT notwendig sind. Um eine realistische Adhärenz messen zu können, sollten die Studien darauf verzichten, Patienten zu selektieren, die z. B. in einer Run-in-Phase eine hohe Adhärenz aufweisen. Der Verlauf der Studien kann einen „beobachteten Behandlungsalltag“ darstellen, in dem weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt werden, die ggf. die Adhärenz beeinflussen (wie z. B. Dokumentation von Medikationsverbrauch in Tagebüchern), noch definierte Studienvisiten vorgegeben werden. Die Studien sollten darüber hinaus lang genug sein, um eine zunächst durch die Studienteilnahme erhöhte Adhärenz ggf. auf ein realistisches Niveau absinken zu lassen. So zeigte eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer oralen Therapie des Asthma bronchiale mit Theophyllin oder Montelukast auf Basis von Blutspiegelmessungen nach 4 Wochen eine Adhärenz von 79 % und 71 % in den beiden Gruppen. Nach 24 Wochen war die Adhärenz in beiden Gruppen auf 60 % abgesunken [119]. RCT, die den Behandlungsalltag abbilden, werden auch international als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [120-123]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung kommt die Studie von Vogelmeier 2005 einem „Real World Trial“ nahe [56]. Die Studie von Sovani et al. wird von den Autoren selbst als „Pragmatic Study“ bezeichnet [118].

Die Methodik des IQWiG sieht vor, dass mit den Stellungnahmen zum Vorbericht qualitativ angemessene Unterlagen jeglicher Art, die aus Sicht der Stellungnehmenden zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts geeignet sind, vorgelegt werden können. Dabei ist es auch möglich, für Bewertungen, die auf Basis von RCTs vorgenommen wurden, nicht randomisierte Studien einzureichen. Es ist in diesem Fall allerdings eine adäquate Begründung für die Validität der kausalen Interpretation der in diesen Studien beschriebenen Effekte notwendig [113].

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden erneut nicht randomisierte Beobachtungsstudien als Nachweis für eine verbesserte Adhärenz mit nachfolgend verbessertem Therapieergebnis unter der Fixkombination angeführt. Die genannten Studien wurden bereits im Projekt A05-13 vorgestellt. Das IQWiG hat im Abschlussbericht zu A05-13 begründet, warum diese Studien nicht die notwendige Ergebnissicherheit aufweisen. Die entsprechende Bewertung der Studien, die Aussagen zu Fixkombinationen machen, findet sich in Anhang G des vorliegenden Berichts. Die Stellungnehmenden haben diese Bewertung nicht diskutiert und ihrerseits nicht begründet, warum sie die Beobachtungsstudien für hinreichend ergebnissicher halten, um in die Nutzenbewertung einzugehen. Eine Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studien im Fazit der Nutzenbewertung ist deshalb nicht adäquat.

## 6.6 Stellenwert von Inhalationssystemen

Die Ein-/Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung enthielten keine generelle Einschränkungen bezüglich der Inhalationssysteme für die untersuchten Wirkstoffe. Es wurden unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus also sowohl Studien in die Bewertung eingeschlossen, die die Therapiealternativen in den gleichen Inhalationssystemen untersuchten als auch solche Studien, in denen in den Behandlungsgruppen unterschiedliche Inhalationssysteme eingesetzt wurden.

Die Aussage, dass ein Beleg für einen Zusatznutzen einer Fixkombination fehlt, gilt für die in den eingeschlossenen Studien untersuchten Inhalationssysteme, aber auch für weitere denkbare – aber nicht untersuchte – Vergleiche von Wirkstoffen/Inhalationssystemen. Dagegen sind Aussagen, die auf ähnliche Ergebnisse unter 2 Therapiealternativen hinweisen, auf die Verbindung von Wirkstoff und Inhalationssystem beschränkt.

Einen Sonderfall bildet die Studie CT-03. In dieser Studie wurden unterschiedliche Inhalationssysteme in der fixen und freien Kombination eingesetzt. Diese Studie wurde nicht in die Bewertung eingeschlossen, weil die Anwendbarkeit des in der freien Kombination eingesetzten FCKW BDP auf Patienten, die mit HFA BDP in mikrofeiner Formulierung behandelt werden, unklar ist.

In den Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol bzw. von Fluticason und Salmeterol wurden in beiden Behandlungsarmen identische Inhalationssysteme eingesetzt.

In den Direktvergleichen der Fixkombinationen wurden die verschiedenen Präparate in unterschiedlichen Inhalationssystemen eingesetzt. In der Regel wurde in den Studien aber der gleiche Inhalatortyp (Pulverinhalator bzw. Dosieraerosol) verwendet.

Unter den Studien zum Vergleich von Bud/Form und Flu/Salm wurden mit einer Ausnahme jeweils in beiden Gruppen Pulverinhalationssysteme eingesetzt (Turbohaler® für Bud/Form und Diskus® für Flu/Salm). In der Studie von Kuna 2007 erhielten die Patienten dagegen Bud/Form als Pulver und Flu/Salm als Dosieraerosol. Innerhalb dieses Vergleichs zeigte die Studie von Kuna 2007 bei der Betrachtung von Exazerbationen einen Trend zu besseren Ergebnissen unter Bud/Form (die aber nur in einer einzelnen Auswertung statistische Signifikanz erreichten). Dagegen ergab SAM40040/Dahl 2006, eine Studie, in der in beiden Gruppen ein Pulverinhalationssystem eingesetzt wurde, einen Trend zu besseren Ergebnissen unter Flu/Salm (ebenfalls nur in einer einzelnen Auswertung statistisch signifikant). Es bleibt unklar, ob die gegenläufigen Trends der Studien durch die eingesetzten Inhalatoren verursacht wurden.

Innerhalb des Vergleichs BDP/Form versus Bud/Form wurde BDP/Form als Dosieraerosol und Bud/Form als Pulverinhalator eingesetzt. Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen wurden nicht beobachtet.

Der Stellenwert der Inhalationssysteme für die Auswahl der geeigneten Therapie für den individuellen Patienten wird nicht infrage gestellt. So weist z. B. auch eine aktuelle Guideline der EMEA darauf hin, dass verschiedene Inhalatoren potenziell zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können [110]. Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten zeigen jedoch, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass bestimmte Inhalatortypen generell mit besseren klinischen Ergebnissen verbunden sind als andere, vielmehr sollte für jeden Patienten das individuell geeignete Inhalationssystem verwendet werden [124-126]. Darüber hinaus ist es sinnvoll, bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den gleichen Typ von Inhalationssystem einzusetzen [9,126]. Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma weist darauf hin, dass die zahlreichen verfügbaren Inhalatoren auch Patienten mit Schwierigkeiten im Umgang mit einem bestimmten Inhalationssystem eine inhalative Therapie ermöglichen, und unterstreicht die Notwendigkeit der regelmäßigen Schulung und Überprüfung der Inhalationstechnik [9]. Es kann davon ausgegangen werden, dass jedes noch so „gute“ Inhalationssystem in den Händen eines nicht adäquat geschulten Patienten zu einem unzureichenden Therapieergebnis führt.

Die untersuchten Fixkombinationen sowie deren Einzelkomponenten stehen in Deutschland in verschiedenen Inhalationssystemen zur Verfügung. Bei der vorliegenden Auswahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Systemen kann davon ausgegangen werden, dass sowohl für die fixe als auch für die freie Kombination von ICS und LABA – ggf. nach Dosisanpassung – die Möglichkeit besteht, individuelle Patientenbedürfnisse zu berücksichtigen.

## **6.7 Sicherstellung der ICS-Therapie**

Ein klinischer Vorteil der Fixkombination mag in der Sicherstellung der ICS-Therapie liegen (s. Sovani 2008 [118]). Der dauerhaften ICS-Therapie, auch in symptomfreien Intervallen, wird die größte langfristige therapeutische Bedeutung zugemessen [7]. Entsprechend wird eine LABA-Behandlung nur in Kombination mit ICS empfohlen [9,127-129]. Die Basisbehandlung mit ICS könnte bei getrennter Applikation von ICS und LABA gefährdet sein, wenn die Patienten ausschließlich auf die schneller wirksamen, symptomlindernden LABA zurückgreifen. Die Anwendung der Basistherapie durch die Patienten kann jedoch nicht allein durch Verwendung von Fixkombinationen aus ICS und LABA sichergestellt werden. Eine weitere wichtige Möglichkeit sind strukturierte Schulungsprogramme, die die Patienten zur aktiven Krankheitsbewältigung befähigen sollen. Ein adäquat geschulter Patient würde ggf. auch in symptomfreien Intervallen die Basistherapie wie vereinbart weiterverwenden, ein Patient, der die Fixkombination ausschließlich wegen der Symptomlinderung einsetzt, ggf. nicht.

## 6.8 Weitere Themen der Stellungnahmen zum Vorbericht

### 6.8.1 Systematische Benachteiligung von Flu/Salm durch das Design der Studie Vogelmeier 2005

Für den Vergleich von Bud/Form SMART mit einer anderen Fixkombination mit symptomangepasster Dosisadaptation stand ausschließlich die Studie von Vogelmeier 2005 zur Verfügung (Bud/Form SMART vs. Flu/Salm). Zu dieser Studie wurde in einer Stellungnahme angemerkt, dass durch das Design dieser Studie Flu/Salm systematisch benachteiligt werde.

Dazu wurde ausgeführt, dass in die Studie Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen wurden und dass diejenigen Patienten, die vor der Studie hohe Dosen von ICS und LABA inhaliert hatten, bei den in der Studie vorgesehenen Dosierungen in den ersten 4 Wochen der Studie unterdosiert waren. Während unterdosierte Patienten in der Bud/Form-SMART-Gruppe diese Unterdosierung durch den Einsatz von Bud/Form als Bedarfstherapie ausgleichen konnten, sei das in der Flu/Salm-Gruppe erst bei der ersten Folgevisite nach 4 Wochen möglich gewesen.

Aufgrund der randomisierten Gruppenzuteilung ist anzunehmen, dass die Patienten mit schwererem Asthma in den Gruppen gleich verteilt waren. Die Patientencharakteristika weisen nicht auf eine Ungleichverteilung hin. Anhand der Angaben in der Publikation (weitere Daten standen dem IQWiG nicht zur Verfügung) kann nicht abgeschätzt werden, welcher Anteil der Patienten schweres Asthma hatte. Der Hinweis der Stellungnehmenden, die Angaben wiesen auf eine sehr heterogene Patientenpopulation hin, kann nach Meinung des IQWiG nicht verifiziert werden.

Auch in der Flu/Salm-Gruppe waren im Verlauf der Studie jederzeit zusätzlich ungeplante Visiten oder telefonische Konsultationen des Arztes durch den Patienten möglich. Damit konnten auch Patienten in der Flu/Salm-Gruppe, die wegen einer potenziellen Unterdosierung eine Verschlechterung ihres Asthmas verspürten, nach einem Arztkontakt (Visite oder Telefonat) eine Dosisanpassung vornehmen. Kritisch in dieser Studie ist jedoch, dass ein unplanmäßiger Arztkontakt, der zu einer Dosisanpassung führte, gemäß der in der Studie verwendeten Definition als schwere Exazerbation gewertet wurde. Das bedeutet, dass eine Dosisanpassung durch den Gebrauch von Bud/Form als Bedarfsmedikation innerhalb des SMART-Konzepts nicht als Exazerbation gewertet wurde, eine Dosisanpassung in der Flu/Salm-Gruppe dagegen schon. Damit besteht für die Definition der schweren Exazerbation in der Studie eine Ungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesem Grund erschien die Betrachtung der Auswertungen zu schweren Exazerbationen, in die auch unplanmäßige Arztkontakte eingingen, als nicht adäquat. In der Publikation von Vogelmeier 2006 standen auch Auswertungen zu Exazerbationen, in die die Komponente „außerplanmäßiger Arztbesuch“ nicht einging, zur Verfügung. Für die Nutzenbewertung wurde ausschließlich auf diese Auswertungen zurückgegriffen.

### 6.8.2 Unterschiedliche Operationalisierung von Zielgrößen in den Studien

Ein Problem der Nutzenbewertung ist die unterschiedliche Operationalisierung von Zielgrößen in den eingeschlossenen Studien. In der vorliegenden Bewertung war dieses Problem insbesondere bei der Betrachtung von Exazerbationen relevant (siehe Kapitel 6.4).

Im vorliegenden Bericht wurden die Definitionen von Exazerbationen genutzt, die in den eingeschlossenen Studien verwendet wurden. Die Unterschiede in den Operationalisierungen wurden im Bericht zur Nutzenbewertung transparent gemacht. Operationalisierungen, die unter klinischen Gesichtspunkten vergleichbar erschienen, wurden zusammengefasst, um eine gemeinsame Betrachtung von Studien, z. B. in einer Meta-Analyse, zu ermöglichen. Dieses Vorgehen wurde mit dem Vorbericht zur Stellungnahme gegeben und in der Erörterung zum Vorbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Als Alternative oder Ergänzung zu dem oben beschriebenen Vorgehen wurde in einer Stellungnahme vorgeschlagen, anstelle von Exazerbationen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit Asthma stehen, zu betrachten. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise sei, dass diese schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in allen Studien erhoben würden, und somit alle Studien in eine Meta-Analyse eingehen könnten.

Für dieses Vorgehen ist zunächst zu diskutieren, welche Einzelereignisse in diese Analyse eingehen sollen. Auch im vorliegenden Fall war nicht eindeutig, welche Vorzugsbenennungen aus dem Kodierungssystem in die Auswertung eingeflossen sind. In der Regel stehen für solche Analysen die Daten zu unerwünschten Ereignissen nicht in der notwendigen Detailtiefe zur Verfügung. So ist z. B. bei Häufigkeitsauszählungen von unerwünschten Ereignissen auf Ebene der Vorzugsbenennung nicht klar, ob Patienten ggf. mehrere unerwünschte Ereignisse hatten, sodass die Zahl der Patienten mit Ereignis nicht ermittelt werden kann.

Exazerbationen sind bei der Untersuchung von Medikamenten zur Behandlung des Asthma bronchiale keine unerwünschten Ereignisse im Sinne einer Nebenwirkung der Medikation, sondern eine Komplikation des Asthmas. Diese Komplikation wird ggf. in Studien auch als unerwünschtes Ereignis erfasst. Abhängig von der Studienplanung ist es aber auch möglich, dass Asthma-Symptome explizit nicht als unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden. Diese Information ist einer Studienpublikation nicht in allen Fällen zu entnehmen. Dieses Problem ist insbesondere bei nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen relevant. Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen liegt in der Regel eine vollständigere Dokumentation vor.

Es erscheint insgesamt sinnvoller, zur Bewertung von Asthma-Komplikationen und -Symptomen auf die definierte Erfassung dieser Ereignisse als Wirksamkeits- bzw. Nutzenparameter zurückzugreifen.

## 7 Fazit

### *Jugendliche und/oder Erwachsene*

Bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol, Fluticason und Salmeterol oder Beclometason und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das Gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen. Für Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol liefern die Studien bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Bud/Form: Turbohaler<sup>®</sup>, Flu/Salm: Diskus<sup>®</sup>) vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination. Relevante Studien zum Vergleich der fixen und der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol wurden nicht identifiziert.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (feste Dosierung, als Turbohaler<sup>®</sup>) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (feste Dosierung, als Diskus<sup>®</sup> bzw. als Evohaler<sup>®</sup>).

Für Erwachsene gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART, als Turbohaler<sup>®</sup>) im Vergleich zur symptomangepassten Behandlung mit der fixen inhalativen Kombination aus Salmeterol und Fluticason (als Diskus<sup>®</sup>) bezüglich schwerer Exazerbationen. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, und unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung potenziell infrage stellen können (siehe Kapitel 6.2). Bezüglich weiterer patientenrelevanter Endpunkte (Asthma-Symptomatik, Krankenhausaufnahmen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität) zeigten die beiden Fixkombinationen in dieser Therapieform keine unterschiedlichen Effekte.

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (als DPI).

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (als MDI).

*Kinder*

Daten für Kinder gibt es für die Vergleiche der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol bzw. von Budesonid und Formoterol. Aus diesen Studien gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der jeweiligen fixen und freien Kombination. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Fluticason/Salmeterol: Diskus<sup>®</sup>; Budesonid/Formoterol: Turbohaler<sup>®</sup>) liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### **Pohunek 2006** [51,52]

Pohunek P, Kuna P, Jorup C, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(6): 458-465.

AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort (budesonide/formoterol 80/4.5 µg, 2 inhal. b.i.d.) compared to Pulmicort (budesonide 100 µg, 2 inhal. b.i.d.) and Pulmicort (budesonide 100 µg, 2 inhal. b.i.d.) plus Oxis (formoterol 4.5 µg, 2 inhal. b.i.d.) all delivered via Turbuhaler in steroid using asthmatic children: a double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group, phase III, multicentre 12-week study; study SD-039-0688; synopsis [Online]. 01.12.2003 [Zugriff am 18.04.2008]. URL:

<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0688.pdf>.

### **Jenkins 2006** [53,54]

Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology* 2006; 11(3): 276-286.

AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort (budesonide/ formoterol) 1280/36 µg daily delivered dose compared to Pulmicort (budesonide) 1600 µg metered dose and Pulmicort (budesonide) 1600 µg metered dose plus Oxis (formoterol) 36 µg delivered dose all delivered via Turbuhaler in steroid-using asthmatic adolescents and adults: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, phase III, multicentre study; study SD-039-0689; synopsis [Online]. 18.12.2002 [Zugriff am 18.04.2008]. URL:

<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0689.pdf>.

### **Zetterström 2001** [42,43]

Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 262-268.

AstraZeneca. Efficacy and safety of a fixed combination of budesonide/formoterol Turbuhaler in inhaled steroid-using asthmatic adults: study SD-039-0349; synopsis [Online]. 11.11.1999. URL:

<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0349.pdf>.

**Rosenhall 2002** [44,45]

Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2002; 56(6): 427-433.

AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) in steroid-using asthmatic adults: study SD-039-0664; synopsis [Online]. 20.08.2000 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0664.pdf>.

**Rosenhall 2003a+b** [45-47]

Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97(6): 702-708.

Rosenhall L, Borg S, Andersson F, Ericsson K. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 662-667.

AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) in steroid-using asthmatic adults: study SD-039-0664(B); synopsis [Online]. 06.04.2001 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0664B.pdf>.

**Aubier 1999** [71,72,95]

Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93(12): 876-884.

GlaxoSmithKline. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another Diskus/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one Diskus/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3019 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 17.09.2004 [Zugriff am 04.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SFCB3019.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3019.pdf).

Glaxo Wellcome. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500µg strength) BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50µg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 500µg BD via another Diskus/Accuhaler and with fluticasone propionate 500µg BD via one Diskus/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3019; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

**Bateman 1998** [67,68,93]

Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Investig* 1998; 16(3): 193-201.

GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) BID via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BID via one Diskus/Accuhaler inhaler and fluticasone propionate 100mcg BID via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3017 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.09.2004 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SFCB3017.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3017.pdf).

Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100µg strength) BID via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50µg BID via one Diskus/Accuhaler inhaler and fluticasone propionate 100µg BID via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3017; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

**Chapman 1999** [69,70,94]

Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6(1): 45-51.

GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group six-month comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/250mcg strength) BID via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BID via one Diskus/Accuhaler inhaler and fluticasone propionate 250mcg BID via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3018 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.09.2004 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SFCB3018.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3018.pdf).

Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group six-month comparison vo the Salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/250µg strength) BD via one Diskus/Accuhaler Inhaler with salmeterol 50µg BD via one Diskus/Accuhaler Inhaler and fluticasone propionate 250µg BD via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3018; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

**Van den Berg 2000** [73,74,96]

Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(2): 97-105.

GlaxoSmithKline. A multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength)BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 100mcg BD via a second Diskus/Accuhaler inhaler in children aged 4-11 years with reversible airways obstruction: study SFCB3020 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 17.09.2004 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SF4001.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SF4001.pdf).

Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100µg strength)BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50µg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 100µg BD via a second Diskus/Accuhaler inhaler in children aged 4-11 years with reversible airways obstruction: study SFCB3020; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

**Aalbers 2004** [49,50]

Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-240.

AstraZeneca. A randomized, double-dummy, double-blind/open, parallel-group, phase-III, multicentre, 7-month study to assess the efficacy and safety of Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol; 160/4.5 µg delivered dose) given either as standard therapy (2 inhal. b.i.d.) or with an adjustable dosing regimen (1, 2 or 4 inhal. b.i.d.) versus Seretide Diskus (salmeterol/fluticasone; 50/250 µg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients: study SD-039-0686; synopsis [Online]. 17.03.2003 [Zugriff am 18.04.2008]. URL:

<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0686.pdf>.

**SAM40040 2004/Dahl 2006** [77,78,88,89]

Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: a randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100(7): 1152-1162.

GlaxoSmithKline. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between Seretide Diskus 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma: study SAM40040 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 07.06.2005 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SAM40040.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40040.pdf).

Glaxo Wellcome. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between Seretide Diskus 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma: study SAM40040; protocol [unveröffentlicht]. 2001.

GlaxoSmithKline. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the occurrence of asthma exacerbations between Seretide Diskus 50/250µg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler 4.5/160µg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma: study SAM40040; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

**SAM 40048 2003** [79,90-92]

GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbohaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma: study SAM40048 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 14.11.2005 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SAM40048.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf).

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG. Randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenprüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Salmeterol 50 µg/Fluticason 250 µg Kombinations-Diskus im Vergleich zu Formoterol 6 µg/Budesonid 200 µg Kombinations-Turbohaler, jeweils zweimal täglich verabreicht, bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale; Studie SAM 40048; Prüfplan [unveröffentlicht]. 2001.

GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 µg/fluticasone 250 µg combination Diskus compare to the formoterol 6 µg/budesonide 200 µg combination turbohaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma: study SAM40048; condensed clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.

GlaxoSmithKline. Randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenprüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Salmeterol 50 µg/Fluticason 250 µg Kombinations-Diskus im Vergleich zu Formoterol 6 µg/Budesonid 200 µg Kombinations-Turbohaler, jeweils zweimal täglich verabreicht, bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale; Studie SAM 40048; tabular statistical report [unveröffentlicht]. 2003.

### **Kuna 2007 [61-63]**

Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez Jimenez NE et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-736.

Price D, Wiren A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy* 2007; 62(10): 1189-1198.

AstraZeneca. Comparison of the efficacy and safety of one inhalation of Symbicort Turbuhaler 160/4.5 µg bid plus as-needed with two inhalations of Seretide Evohaler 25/125 µg bid plus Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg as-needed, and one inhalation of Symbicort Turbuhaler 320/9 µg bid plus Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg as-needed: a 6-month, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled, multicentre, phase IIIB study in adult and adolescent asthmatic patients; study SD-039-0735; synopsis [Online]. 27.06.2005 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0735.pdf>.

### **Vogelmeier 2005 [55-58]**

Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26(5): 819-828.

Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(7): 695-708.

Miller E, Sears MR, McIvor A, Liovas A. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. *Can Respir J* 2007; 14(5): 269-275.

AstraZeneca. A comparison of the effectiveness of treatment with Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol; 160/4.5 µg) Single Inhaler Therapy and Seretide Diskus (salmeterol/fluticasone; 50/100, 50/250 or 50/500 µg) plus Ventoline (salbutamole) as needed in steroid-treated adult and adolescent asthmatic subjects: a randomised, open, parallel-group, phase IIIB, multicentre, 12-month study; study SD-039-0691; synopsis [Online]. 10.11.2004 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0691.pdf>.

### **Papi 2007a** [37,40,85]

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 682-689.

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma - Erratum. *Eur Respir J* 2008; 32(3): 1-1.

Chiesi Farmaceutici. Double blind, double dummy, multinational, multicentre, parallel-group design clinical trial of the efficacy and tolerability of CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg + formoterol 6 µg) pMDI VIA HFA-134a vs. budesonide 160 µg + formoterol 4,5 µg dry powder via Turbuhaler (Symbicort) in the 12-week treatment of adult patients with moderate to severe persistent asthma (ICAT SY study: Inhaled Combination Asthma Treatment vs. SYmbicort): clinical study report no. MC/RS/033011/001/05 [unveröffentlicht]. 2006.

### **Papi 2007b** [41,86]

Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182-1188.

Chiesi Farmaceutici. Double blind, multinational, multicentre, parallel-group design clinical trial of the efficacy and tolerability of CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg + formoterol 6 µg) pMDI VIA HFA-134a vs. fluticasone 125 µg + salmeterol 25 µg pMDI (Seretide) in the 12-week treatment of adult patients with moderate to severe persistent asthma (ICAT SE study: Inhaled Combination Asthma Treatment vs. SEretide): clinical study report no. MC/RS/033011/002/05 [unveröffentlicht]. 2006.

## 9 Literatur

1. Konietzko N, H. F. Weißbuch Lunge. Stuttgart: Thieme; 2005.
2. Wahn U, Wichmann H. Spezialbericht Allergien. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 2000.
3. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. 09. 06. 2005: BT15/5670.
4. Schäfer T. Epidemiology of allergic disease. Allergy 1997; 52(Suppl 38): 14-22.
5. Wettengel R. Asthma: medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit. Stuttgart: Rupp; 1994.
6. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Lancet 1996; 347(9011): 1285-1289.
7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Online]. 2006 [Zugriff am 09.05.2008]. URL: <http://www.ginasthma.org/download.asp?intId=214>.
8. Wettengel R. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Pneumologie 1998; 52(11): 591-601.
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.5 [Online]. 04.2008 [Zugriff am 08.05.2008]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl\\_asthma\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf).
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Asthma bronchiale. Arzneiverordnung in der Praxis 2001; (Sonderheft Therapieempfehlungen): 1-28.
11. Keiner N, Handwerk V, Fenske D. Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta2-Sympathomimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale. Arzneimitteltherapie 2005; 23(1): 11-17.
12. Mash B, Bheekie A, Jones P. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD002160.
13. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD002310.
14. Sharek P, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. Cochrane Database Syst Rev 1999; (3): CD001282.
15. Abramson MJ, Walters J, Walters E. Adverse effects of beta-antagonists: are they clinically relevant? Am J Respir Med 2003; 2(4): 287-297.

16. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140(10): 802-813.
17. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327(20): 1420-1425.
18. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1): 622-625.
19. Wenzel SE, Lumry W, Manning M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(6): 463-470.
20. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-1373.
21. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Ducharme F. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD005307.
22. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337(20): 1405-1411.
23. Greening AP, Ind P, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344(8917): 219-224.
24. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques L. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5): 1481-1488.
25. Lemanske RF Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20): 2594-2603.
26. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr., Sorkness CA. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20): 2583-2593.
27. Knobil K, Yancey S, Kral K, Rickard K. Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART): results from an interim analysis. *Chest* 2003; 124(4 Suppl): 335S.
28. AstraZeneca GmbH. Symbicort Turbohaler 80/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.

29. AstraZeneca GmbH. Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
30. AstraZeneca GmbH. Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
31. GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. Viani Diskus: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
32. GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. Viani Dosier-Aerosol FCKW-frei, Druckgasinhalation, Suspension: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
33. Atmadisc mite 50 µg/100 µg Diskus [Packungsbeilage]. Monheim: Schwarz Pharma GmbH; 2004.
34. Asche Chiesi GmbH. Foster 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
35. Janssen-Cilag GmbH. Inuvair: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale: Abschlussbericht; Auftrag A05-13 [Online]. 30.03.2007 [Zugriff am 09.05.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-13\\_Abschlussbericht\\_Fixe\\_Kombinationen\\_aus\\_ICS\\_und\\_LABA\\_bei\\_Asthma\\_bronchiale.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-13_Abschlussbericht_Fixe_Kombinationen_aus_ICS_und_LABA_bei_Asthma_bronchiale.pdf).
37. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma - Erratum. Eur Respir J 2008; 32(3): 1-1.
38. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357(9263): 1191-1194.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 23.11.2006]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
40. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. Eur Respir J 2007; 29(4): 682-689.
41. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. Allergy 2007; 62(10): 1182-1188.

42. AstraZeneca. Efficacy and safety of a fixed combination of budesonide/formoterol Turbuhaler in inhaled steroid-using asthmatic adults: study SD-039-0349; synopsis [Online]. 11.11.1999. URL:  
<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0349.pdf>.
43. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 262-268.
44. AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) in steroid-using asthmatic adults: study SD-039-0664; synopsis [Online]. 20.08.2000 [Zugriff am 18.04.2008]. URL:  
<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0664.pdf>.
45. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2002; 56(6): 427-433.
46. AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) in steroid-using asthmatic adults: study SD-039-0664(B); synopsis [Online]. 06.04.2001 [Zugriff am 18.04.2008]. URL:  
<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0664B.pdf>.
47. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97(6): 702-708.
48. Rosenhall L, Borg S, Andersson F, Ericsson K. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 662-667.
49. AstraZeneca. A randomized, double-dummy, double-blind/open, parallel-group, phase-III, multicentre, 7-month study to assess the efficacy and safety of Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol; 160/4.5 µg delivered dose) given either as standard therapy (2 inhal. b.i.d.) or with an adjustable dosing regimen (1, 2 or 4 inhal. b.i.d.) versus Seretide Diskus (salmeterol/fluticasone; 50/250 µg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients: study SD-039-0686; synopsis [Online]. 17.03.2003 [Zugriff am 18.04.2008]. URL:  
<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0686.pdf>.
50. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-240.

51. AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort (budesonide/formoterol 80/4.5 µg, 2 inhal. b.i.d.) compared to Pulmicort (budesonide 100 µg, 2 inhal. b.i.d.) and Pulmicort (budesonide 100 µg, 2 inhal. b.i.d.) plus Oxis (formoterol 4.5 µg, 2 inhal. b.i.d.) all delivered via Turbuhaler in steroid using asthmatic children: a double-blind, double-dummy, randomised, parallel-group, phase III, multicentre 12-week study; study SD-039-0688; synopsis [Online]. 01.12.2003 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0688.pdf>.

52. Pohunek P, Kuna P, Jorup C, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(6): 458-465.

53. AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort (budesonide/ formoterol) 1280/36 µg daily delivered dose compared to Pulmicort (budesonide) 1600 µg metered dose and Pulmicort (budesonide) 1600 µg metered dose plus Oxis (formoterol) 36 µg delivered dose all delivered via Turbuhaler in steroid-using asthmatic adolescents and adults: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, phase III, multicentre study; study SD-039-0689; synopsis [Online]. 18.12.2002 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0689.pdf>.

54. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology* 2006; 11(3): 276-286.

55. AstraZeneca. A comparison of the effectiveness of treatment with Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol; 160/4.5 µg) Single Inhaler Therapy and Seretide Diskus (salmeterol/fluticasone; 50/100, 50/250 or 50/500 µg) plus Ventoline (salbutamole) as needed in steroid-treated adult and adolescent asthmatic subjects: a randomised, open, parallel-group, phase IIIB, multicentre, 12-month study; study SD-039-0691; synopsis [Online]. 10.11.2004 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0691.pdf>.

56. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26(5): 819-828.

57. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(7): 695-708.

58. Miller E, Sears MR, McIvor A, Liovas A. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. *Can Respir J* 2007; 14(5): 269-275.

59. AstraZeneca. A twelve week, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled trial of Symbicort (160/4.5 µg) versus its mono products (budesonide and formoterol) in adolescents ( $\geq 12$  years of age) and adults with asthma: study SD-039-0717; synopsis [Online]. 16.12.2004 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0717.pdf>.
60. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs* 2006; 66(17): 2235-2254.
61. AstraZeneca. Comparison of the efficacy and safety of one inhalation of Symbicort Turbuhaler 160/4.5 µg bid plus as-needed with two inhalations of Seretide Evohaler 25/125 µg bid plus Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg as-needed, and one inhalation of Symbicort Turbuhaler 320/9 µg bid plus Terbutaline Turbuhaler 0.4 mg as-needed: a 6-month, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled, multicentre, phase IIIB study in adult and adolescent asthmatic patients; study SD-039-0735; synopsis [Online]. 27.06.2005 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0735.pdf>.
62. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez Jimenez NE et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-736.
63. Price D, Wiren A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy* 2007; 62(10): 1189-1198.
64. AstraZeneca. A two-stage randomized, open-label, parallel group, phase III, multicenter, 7-month study to assess the efficacy and safety of Symbicort pMDI administered either as fixed or as an adjustable regimen versus a fixed regimen of Advair in subjects 12 years of age and older with asthma; study D5896C00005; synopsis [Online]. 23.05.2006 [Zugriff am 18.04.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/D5896C00005.pdf>.
65. Busse WW, Shah SR, Somerville L, Martin P, Goldman M. Comparison of asthma exacerbations and lung function with adjustable-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM pMDI), fixed-dose BUD/FM pMDI, and fixed-dose fluticasone/salmeterol dry powder inhaler (FP/SM DPI). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A191 (abstract).
66. Somerville L, Busse WW, Shah SR, Martin P, Goldman M. Safety of adjustable-dose budesonide (BUD)/formoterol (FM) pressurized metered-dose inhaler (pMDI), fixed-dose BUD/FM pMDI, and fixed-dose fluticasone (FP)/salmeterol (SM) dry powder inhaler (DPI) in asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A191 (abstract).

67. GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) BID via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BID via one Diskus/Accuhaler inhaler and fluticasone propionate 100mcg BID via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3017 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.09.2004 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SFCB3017.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3017.pdf).
68. Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma. Clin Drug Investig 1998; 16(3): 193-201.
69. GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group six-month comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/250mcg strength) BID via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BID via one Diskus/Accuhaler inhaler and fluticasone propionate 250mcg BID via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3018 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.09.2004 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SFCB3018.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3018.pdf).
70. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. Can Respir J 1999; 6(1): 45-51.
71. GlaxoSmithKline. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another Diskus/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one Diskus/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3019 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 17.09.2004 [Zugriff am 04.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SFCB3019.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3019.pdf).
72. Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. Respir Med 1999; 93(12): 876-884.
73. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength)BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 100mcg BD via a second Diskus/Accuhaler inhaler in children aged 4-11 years with reversible airways obstruction: study SFCB3020 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 17.09.2004 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SFCF4001.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SFCF4001.pdf).
74. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (seretide) is effective and safe in children with asthma. Pediatr Pulmonol 2000; 30(2): 97-105.

75. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting  $\beta_2$ -mimetic or adding long acting  $\beta_2$ -mimetic to corticosteroid previously inhaled; study SFCF4001 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 07.12.2005 [Zugriff am 15.12.2005]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SFCF4001.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SFCF4001.pdf).
76. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler (50/250 or 50/500mcg strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50mcg twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250mcg or 500mcg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease: study SAM30003 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 17.08.2005 [Zugriff am 15.12.2005]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/III\\_SAM30003.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAM30003.pdf).
77. GlaxoSmithKline. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between Seretide Diskus 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma: study SAM40040 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 07.06.2005 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SAM40040.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40040.pdf).
78. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: a randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100(7): 1152-1162.
79. GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbobaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma: study SAM40048 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 14.11.2005 [Zugriff am 05.04.2006]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SAM40048.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf).
80. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting  $\beta_2$ -mimetic or adding long acting  $\beta_2$ -mimetic to corticosteroid previously inhaled; study SFCF4001/SAM30004; clinical study report [Französisch][unveröffentlicht]. 1999.
81. Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre, randomised, open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler (50/250 or 50/500 $\mu$ g strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50 $\mu$ g twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250 $\mu$ g or 500mg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease: study SAM30003; protocol [unveröffentlicht]. 1999.
82. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler (50/250 or 50/500 $\mu$ g strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50 $\mu$ g twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250 $\mu$ g or

500mg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease: study SAM30003; statistical study report [unveröffentlicht]. 2002.

83. Center for Drug Evaluation and Research. Advair Diskus; application number 21-077; medical review [Online]. 24.08.2000 [Zugriff am 16.06.2006]. URL:

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077\\_Advair%20Diskus\\_medr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_medr_P1.pdf);

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077\\_Advair%20Diskus\\_medr\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_medr_P2.pdf);

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077\\_Advair%20Diskus\\_medr\\_P3.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_medr_P3.pdf).

84. Center for Drug Evaluation and Research. Advair Diskus; application number 21-077; statistical review [Online]. 24.08.2000 [Zugriff am 16.06.2006]. URL:

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077\\_Advair%20Diskus\\_statr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_statr.pdf).

85. Chiesi Farmaceutici. Double blind, double dummy, multinational, multicentre, parallel-group design clinical trial of the efficacy and tolerability of CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg + formoterol 6 µg) pMDI VIA HFA-134a vs. budesonide 160 µg + formoterol 4,5 µg dry powder via Turbuhaler (Symbicort) in the 12-week treatment of adult patients with moderate to severe persistent asthma (ICAT SY study: Inhaled Combination Asthma Treatment vs. SYmbicort): clinical study report no. MC/RS/033011/001/05 [unveröffentlicht]. 2006.

86. Chiesi Farmaceutici. Double blind, multinational, multicentre, parallel-group design clinical trial of the efficacy and tolerability of CHF 1535 (beclomethasone dipropionate 100 µg + formoterol 6 µg) pMDI VIA HFA-134a vs. fluticasone 125 µg + salmeterol 25 µg pMDI (Seretide) in the 12-week treatment of adult patients with moderate to severe persistent asthma (ICAT SE study: Inhaled Combination Asthma Treatment vs. SEretide): clinical study report no. MC/RS/033011/002/05 [unveröffentlicht]. 2006.

87. Busse WW, Shah SR, Somerville L, Parasuraman B, Martin P, Goldman M. Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1407-1414.

88. Glaxo Wellcome. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between Seretide Diskus 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma: study SAM40040; protocol [unveröffentlicht]. 2001.

89. GlaxoSmithKline. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the occurrence of asthma exacerbations between Seretide Diskus 50/250µg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler 4.5/160µg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma: study SAM40040; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

90. Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG. Randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenprüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Salmeterol 50 µg/Fluticason 250 µg Kombinations-Diskus im Vergleich zu Formoterol 6

µg/Budesonid 200 µg Kombinations-Turbohaler, jeweils zweimal täglich verabreicht, bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale; Studie SAM 40048; Prüfplan [unveröffentlicht]. 2001.

91. GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 µg/fluticasone 250 µg combination Diskus compare to the formoterol 6 µg/budesonide 200 µg combination turbohaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma: study SAM40048; condensed clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.

92. GlaxoSmithKline. Randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenprüfung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Salmeterol 50 µg/Fluticason 250 µg Kombinations-Diskus im Vergleich zu Formoterol 6 µg/Budesonid 200 µg Kombinations-Turbohaler, jeweils zweimal täglich verabreicht, bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale; Studie SAM 40048; tabular statistical report [unveröffentlicht]. 2003.

93. Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100µg strength) BID via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50µg BID via one Diskus/Accuhaler inhaler and fluticasone propionate 100µg BID via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3017; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

94. Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group six-month comparison vo the salmterol/fluticasone propionate combination product (50/250µg strength) BD via one Diskus/Accuhaler Inhaler with salmeterol 50µg BD via one Diskus/Accuhaler Inhaler and fluticasone propionate 250µg BD via a second Diskus/Accuhaler inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3018; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

95. Glaxo Wellcome. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500µg strength) BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50µg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 500µg BD via another Diskus/Accuhaler and with fluticasone propionate 500µg BD via one Diskus/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction: study SFCB3019; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

96. Glaxo Wellcome Research and Development. A multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100µg strength)BD via one Diskus/Accuhaler inhaler with salmeterol 50µg BD via one Diskus/Accuhaler and fluticasone propionate 100µg BD via a second Diskus/Accuhaler inhaler in children aged 4-11 years with reversible airways obstruction: study SFCB3020; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale: Ergänzungsauftrag; Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A07-01 [Online]. 19.11.2007 [Zugriff am

15.08.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A07-01\\_Dokumentation\\_u\\_Wuerdigung\\_der\\_Stellungnahmen\\_z\\_Berichtsplan\\_V\\_0\\_1\\_ICS\\_LAB\\_A\\_Fixkombinationen\\_bei\\_Asthma\\_bronchiale\\_Ergaenzungsauftrag.pdf](http://www.iqwig.de/download/A07-01_Dokumentation_u_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_z_Berichtsplan_V_0_1_ICS_LAB_A_Fixkombinationen_bei_Asthma_bronchiale_Ergaenzungsauftrag.pdf).

98. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315(7109): 640-645.

99. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358(3): 252-260.

100. AstraZeneca. A 12-week randomised, double-blind, parallel-group, multicentre phase-III study to compare the efficacy and safety of Symbicort pMDI (budesonide/formoterol 80/4.5 µg 2 actuations b.i.d., delivered dose) with that of Pulmicort pMDI (budesonide 100 µg 2 actuations b.i.d., metered dose) and Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol 80/4.5 µg 2 actuations b.i.d., delivered dose) in children with asthma: study no. SD-039-0682; synopsis [Online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 20.11.2003 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0682.pdf>.

101. AstraZeneca. A randomised, double-blind, parallel-group, multicentre phase-III study to compare the efficacy and safety of Symbicort pMDI (budesonide/formoterol 160/4.5 mcg 2 actuations b.i.d., delivered dose) with that of Pulmicort pMDI (budesonide 200 mcg 2 actuations b.i.d., metered dose) and Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol 160/4.5 mcg 2 inhalations b.i.d., delivered dose) in adolescents and adults with asthma: study no. SD-039-0681; synopsis [Online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 24.10.2003 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0681.pdf>.

102. AstraZeneca. An open, parallel-group, randomised, multi-centre phase III study to compare the long-term (52-week) safety of Symbicort (budesonide/ formoterol) pMDI 160/4.5 mcg 2 actuations b.i.d. with that of Symbicort Turbuhaler 160/4.5 mcg 2 inhalations b.i.d. in adults and adolescents with asthma: study no. SD-039-0715; synopsis [Online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 25.11.2003 [Zugriff am 20.06.2008]. URL: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/sites/133/imagebank/typeArticleparam528362/SD-039-0715.pdf>.

103. Morice AH, Hochmuth L, Ekelund J, Thoren A, Puterman AS. Comparable long-term safety and efficacy of a novel budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1): 32-39.

104. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1): 152-159.

105. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61(11): 1874-1883.
106. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1): 29-36.
107. Rigamonti E, Kottakis I, Pelc M, Grzelewska Rzymowska I, Feschenko Y. Comparison of a new extrafine beclometasone dipropionate HFA:134a-formulated pMDI with a standard BDP CFC pMDI in adults with moderate persistent asthma. 16th annual congress of the European Respiratory Society; 02.-06.09; München, Deutschland
108. Rigamonti E, Kottakis I, Pelc M, Grzelewska Rzymowska I, Feschenko Y. Comparison of a new extrafine beclometasone dipropionate HFA:134a-formulated pMDI with a standard BDP CFC pMDI in adults with moderate persistent asthma [P1236]. *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 206s-207s.
109. Bousquet J, Huchon G, Leclerc V, Vicaut E, Lefrancois G. A randomized, double-blind, double-dummy, single-dose, efficacy crossover trial comparing formoterol-HFA (pMDI) versus formoterol-DPI (Aerolizer) and placebo (pMDI or Aerolizer) in asthmatic patients. *Respiration* 2005; 72 (Suppl 1): 6-12.
110. European Medicines Agency. Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): draft [Online]. 18.10.2007 [Zugriff am 15.08.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100enrev1.pdf>.
111. Bonnet Gonod F, Kottakis I, Hofman T, Dymek L, Bousquet J. Beclometasone Dipropionate/Formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma. 16th annual congress of the European Respiratory Society; 02.-06.09; München, Deutschland.
112. Bonnet Gonod F, Kottakis I, Hofman T, Dymek L, Bousquet J. Beclometasone Dipropionate/Formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma [P1230]. *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 204s.
113. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
114. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40(9): 794-811.
115. Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. Köln: DIMDI; 2007. (Schriftenreihe Health Technology Assessment ; Band 65).

116. Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992; 101(2): 496-499.
117. Rand C, Bilderback A, Schiller K, Edelman JM, Hustad CM, Zeiger RS. Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 916-923.
118. Sovani MP, Whale CI, Osborne J, Cooper S, Mortimer K, Ekström T et al. Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? *Br J Gen Pract* 2008; 58(546): 37-43.
119. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 235-242.
120. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
121. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003; 290(12): 1624-1632.
122. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* [Online] 2003; 3: 28. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-3-28.pdf>.
123. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 836-846.
124. Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323(7318): 896-900.
125. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *European Respiratory Review* 2005; 14(96): 109-116.
126. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2005; 127(1): 335-371.
127. AstraZeneca GmbH. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
128. GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. Serevent Dosier-Aerosol FCKW-frei, Serevent Diskus: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.

129. Novartis Pharma GmbH. Foradil Spray FCKW-frei: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.

**Anhang A: Suchstrategien****1. MEDLINE (Ovid)**

In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 05.06.2007 und 20.11.2007

#	Search History
1	randomized controlled trial.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
2	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
3	exp RANDOM ALLOCATION/
4	exp CROSS-OVER STUDIES/
5	exp SINGLE-BLIND METHOD/
6	exp DOUBLE-BLIND METHOD/
7	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
8	((random\$ or cross-over or crossover or placebo or controll\$) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or test\$)).ti,ab.
9	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/
10	controlled clinical trial.pt.
11	exp CLINICAL TRIALS/
12	clinical trial.pt.
13	(RCT or CCT or placebo\$).ti,ab.
14	placebo\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
15	((cross adj1 over) or crossover).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
16	or/1-15
17	exp ASTHMA/
18	asthma\$.ti,ab.
19	bronchospasm\$.ti,ab.
20	bronchoconstrict\$.ti,ab.
21	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.
22	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.
23	exp BRONCHIAL SPASM/

24	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.
25	exp RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/
26	exp BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/
27	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.
28	or/17-27
29	budesonid\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
30	formoterol\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
31	ymbicort\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
32	29 and 30
33	31 or 32
34	fluticason\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
35	salmeterol\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
36	(viani or atmadisc or seretid\$ or advair\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]
37	34 and 35
38	36 or 37
39	Beclomethason\$.mp.
40	Beclometason\$.ab,ti,ot.
41	4419-39-0.rn.
42	or/39-41
43	Formoterol\$.mp.
44	(Formoterol or 73573-87-2).rn.
45	or/43-44
46	(Foster or Inuvair).ab,ti,ot.
47	42 and 45
48	46 or 47
49	33 or 38 or 48
52	16 and 28 and 49
53	((review\$ or search\$) adj10 (literature or medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychlit or healthstar or current content\$ or systemat\$)).ti,ab.
54	exp REVIEW LITERATURE/
55	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/
56	hta.ti,ab.

57	(health technology adj6 assessment\$.ti,ab.
58	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.
59	meta-analysis.pt.
60	or/53-59
61	(60 and 28 and 49) not 52

## 2. EMBASE (Ovid)

1980 to 2007 Week 22

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 05.06.2007 und 20.11.2007

#	Search History
1	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
2	exp RANDOM ALLOCATION/
3	exp CROSS-OVER STUDIES/
4	exp SINGLE-BLIND METHOD/
5	exp DOUBLE-BLIND METHOD/
6	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
7	((random\$ or cross-over or crossover or placebo or controll\$) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or test\$)).ti,ab.
8	exp CONTROLLED STUDY/
9	(RCT or CCT or placebo\$.ti,ab.
10	placebo\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
11	((cross adj1 over) or crossover).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
12	or/1-11
13	exp ASTHMA/
14	asthma\$.ti,ab.
15	bronchospasm\$.ti,ab.
16	bronchoconstrict\$.ti,ab.
17	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.

18	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.
19	exp BRONCHIAL SPASM/
20	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.
21	exp RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/
22	exp BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/
23	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.
24	or/13-23
25	budesonid\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
26	BUDESONIDE/
27	formoterol\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
28	FORMOTEROL/ OR FORMOTEROL FUMARATE/
29	BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL/
30	25 or 26
31	27 or 28
32	30 and 31
33	29 or 32
34	symbicort.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
35	33 or 34
36	fluticason\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
37	FLUTICASONE PROPIONATE/ OR FLUTICASONE/
38	salmeterol\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
39	SALMETEROL/ OR SALMETEROL XINAFOATE/
40	FLUTICASONE PROPIONATE PLUS SALMETEROL/
41	36 or 37
42	38 or 39
43	41 and 42
44	40 or 43
45	(viani or atmadisc or seretid\$ or advair\$).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]

46	44 or 45
47	Beclometason\$.mp.
48	Beclomethason\$.ab,ti,ot.
49	4419-39-0.rn.
50	or/47-49
51	FORMOTEROL/ OR FORMOTEROL FUMARATE/
52	formoterol\$.ab,ti,ot.
53	73573-87-2.rn.
54	or/51-53
55	(Forster or Inuvair).ab,ti,ot.
56	50 and 54
57	55 or 56
58	35 or 46 or 57
61	12 and 24 and 58
62	((review\$ or search\$) adj10 (literature or medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychlit or healthstar or current content\$ or systemat\$)).ti,ab.
63	exp REVIEW LITERATURE/
64	exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/
65	hta.ti,ab.
66	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.
67	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.
68	EXP META ANALYSIS/
69	or/62-68
70	(69 and 24 and 58) not 61

### 3. Cochrane Library (Wiley)

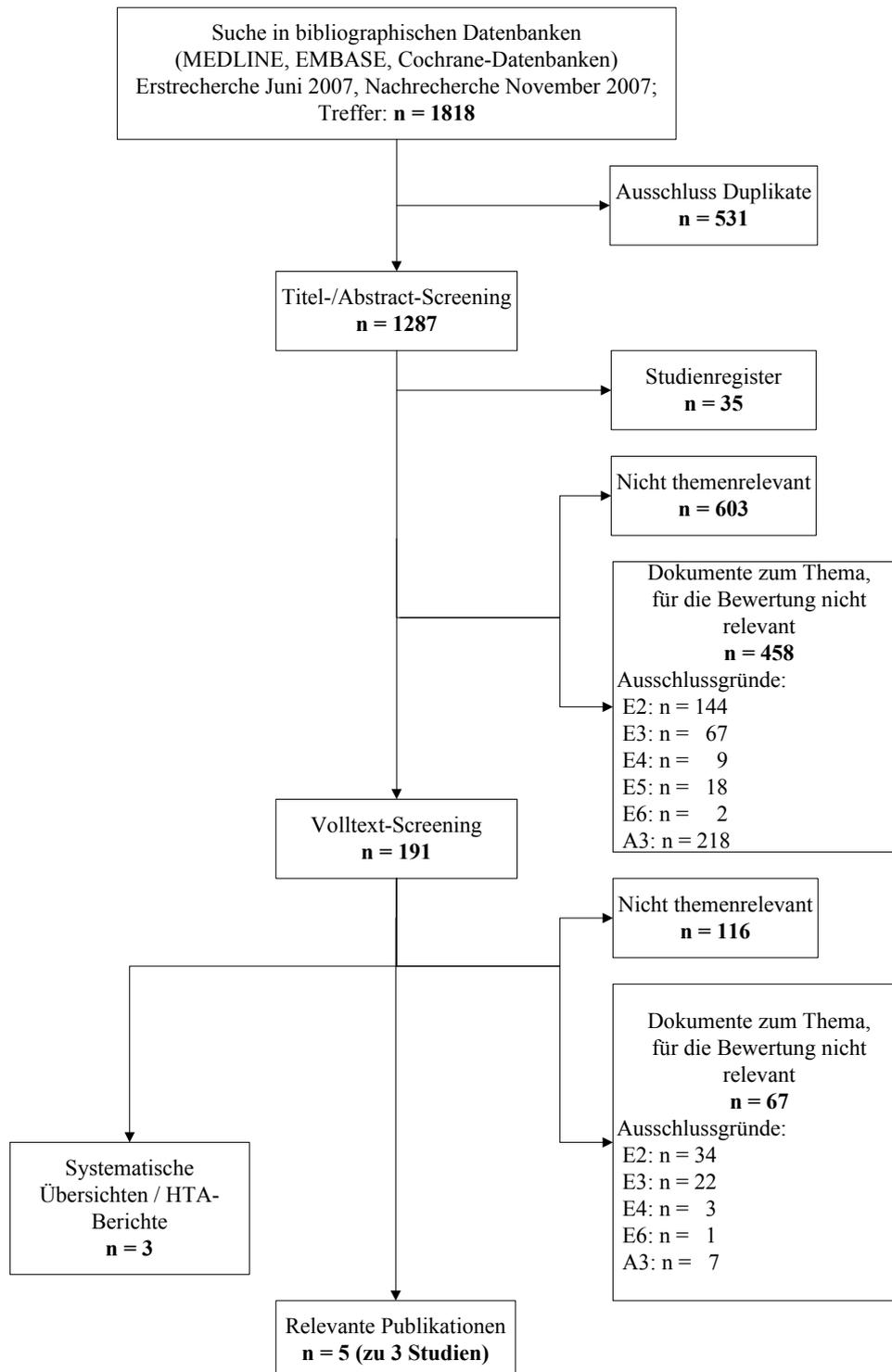
Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 05.06.2007 und 20.11.2007

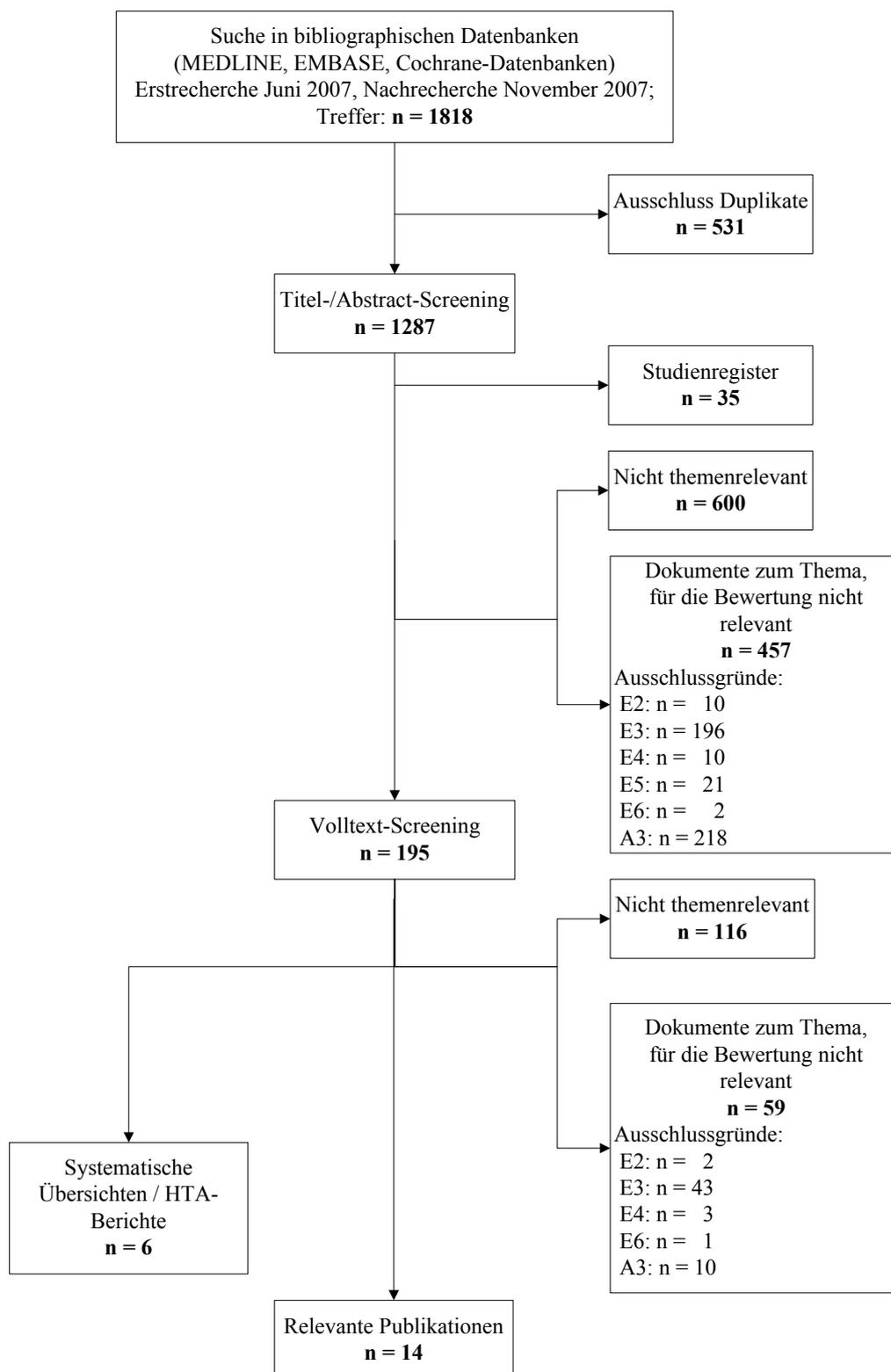
#	Search Strategy
#1	MeSH descriptor <b>Asthma</b> explode all trees
#2	(asthma*):ti,ab,kw
#3	(bronchospasm*):ti,ab,kw
#4	(bronchoconstrict*):ti,ab,kw
#5	(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)):ti,ab,kw
#6	MeSH descriptor <b>Bronchial Spasm</b> explode all trees
#7	MeSH descriptor <b>Bronchoconstriction</b> explode all trees
#8	(bronchi* OR respirator*) NEAR (Hyperreactiv* OR hypersensitiv*):ti,ab,kw
#9	MeSH descriptor <b>Respiratory Hypersensitivity</b> explode all trees
#10	MeSH descriptor <b>Bronchial Hyperreactivity</b> explode all trees
#11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	MeSH descriptor <b>Budesonide</b> explode all trees
#13	(Budesonid*)
#14	(Formoterol*)
#15	(Symbicort)
#16	(( #12 OR #13 ) AND #14)
#17	(#15 OR #16)
#18	(Fluticason*)
#19	(Salmeterol*)
#20	(viani OR atmadisc OR seretid* OR advair*)
#21	(#18 AND #19)
#22	(#20 OR #21)
#23	MeSH descriptor <b>Beclomethasone</b> explode all trees
#24	(Beclomethason* or Beclometason*)
#25	(Formoterol*)
#26	(Foster OR Inuvair):ti,ab,kw and (Asthma)
#27	(( #23 OR #24 ) AND #25)

#28	(#26 OR #27)
#29	(#17 OR #22 OR #28)
#30	(#11 AND #29)

## Anhang B-1: Detailliertes Flow-Chart zur Selektion der Studien für die neuen Fragestellungen aus A07-01



## Anhang B-2: Detailliertes Flow-Chart zur Selektion der Studien für die Aktualisierung von A05-13



**Anhang C-1: Neue Fragestellungen aus A07-01 - Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, mit Ausschlussgrund****Neue Fragestellungen A07-01: Ausschluss wegen Verletzung von E2a oder E2b (Intervention)**

1. Salmeterol/fluticasone propionate combination inhaler: A convenient and effective therapy for persistent asthma. *Drugs and Therapy Perspectives* 2001; 17(17): 1-5.
2. Adolfsson LE, Lundgren M, Tilling B, Jern S, Tyren C, Godwood A et al. Short-term safety and tolerability of double-dose salmeterol/fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Clin Drug Investig* 2005; 25(4): 231-241.
3. Aldington S, Williams M, Weatherall M, Beasley R. Duration of action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler administered in the evening: a randomized controlled trial in childhood asthma. *Respirology* 2006; 11(5): 638-642.
4. Allen-Ramey FC, Bukstein D, Luskin A, Sajjan SG, Markson LE. Administrative claims analysis of asthma-related health care utilization for patients who received inhaled corticosteroids with either montelukast or salmeterol as combination therapy. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(4): 310-321.
5. Alonso JF, Badiola C, Kielhorn A. Economic evaluation of salmeterol/fluticasone combination vs budesonide plus formoterol in Spain. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 49S.
6. Angus RM, Reagon R, Cheesbrough A. Short-acting beta2-agonist and oral corticosteroid use in asthma patients prescribed either concurrent beclomethasone and long-acting beta2-agonist or salmeterol/fluticasone propionate combination. *Int J Clin Pract* 2005; 59(2): 156-162.
7. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Tolerability of a high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16(3): 147-151.
8. Aubier M, Pieters WR, Schlösser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93(12): 876-884.
9. Balkrishnan R, Nelsen LM, Kulkarni AS, Pleasants RA, Whitmire JT, Schechter MS. Outcomes associated with initiation of different controller therapies in a Medicaid asthmatic population: a retrospective data analysis. *J Asthma* 2005; 42(1): 35-40.
10. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-844.

11. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007; 29(1): 56-62.
12. Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Investig* 1998; 16(3): 193-201.
13. Bateman ED, Clark TJH, Frith L, Bousquet J, Busse WW, Pedersen SE. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the goal study. *J Asthma* 2007; 44(8): 667-673.
14. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 563-570.
15. Bateman ED, Silins V, Bogolubov M. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate in combination (50/100 microg twice daily) when administered via a chlorofluorocarbon-free metered dose inhaler or dry powder inhaler to patients with mild-to-moderate asthma. *Respir Med* 2001; 95(2): 136-146.
16. Baumgarten C, Geldszus R, Behre U, Peslis N, Trautmann M. Initial treatment of symptomatic mild to moderate bronchial asthma with the salmeterol/fluticasone propionate (50/250 microg) combination product (SAS 40023). *Eur J Med Res* 2002; 7(1): 1-7.
17. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Wiewrodt R, Buhl R. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer festen Kombination von Salmeterol (50 mug)/Fluticason (250 mug) in einem einzigen Inhalationssystem (Diskus) bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2002; 56(2): 91-97.
18. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 899-904.
19. Bergmann KC, Lindemann L, Braun R, Steinkamp G. Salmeterol/fluticasone propionate (50/250 microg) combination is superior to double dose fluticasone (500 microg) for the treatment of symptomatic moderate asthma. *Swiss Medical Weekly* 2004; 134(3-4): 50-58.
20. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). *Respir Med* 2000; 94(6): 612-621.
21. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against

asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327(7420): 891.

22. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, Edwards LD, Klotsman M, Anderson WH et al. Salmeterol response is not affected by beta2-adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 809-816.

23. Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K, Dorinsky P. Determining economic feasibility of fluticasone propionate-salmeterol vs montelukast in the treatment of persistent asthma using a net benefit approach and cost-effectiveness acceptability curves. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(2): 181-189.

24. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101(11): 2240-2247.

25. Bousquet J. Is asthma control achievable. *European Respiratory Review* 2004; 13(92): 102-104.

26. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(6): 723-727.

27. Bracamonte T, Schauer U, Emeryk A, Godwood A, Balsara S. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate combination delivered by the Diskus or pressurised metered-dose Inhaler in children with asthma. *Clin Drug Investig* 2005; 25(1): 1-11.

28. Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, Busse WW, Clark TJH, Pedersen SE et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy* 2006; 61(5): 531-536.

29. Buhl R, Creemers JPHM, Vondra V, Martelli NA, Naya IP, Ekström T. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respir Med* 2003; 97(4): 323-330.

30. Busse W, Koenig SM, Oppenheimer J, Sahn SA, Yancey SW, Reilly D et al. Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 microg and salmeterol 50 microg administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 microg administered twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 57-65.

31. Calhoun WJ, Nelson HS, Nathan RA, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A et al. Comparison of fluticasone propionate-salmeterol combination therapy and montelukast in patients who are symptomatic on short-acting beta(2)-agonists alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 759-763.

32. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6(1): 45-51.
33. Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(2): 136-140.
34. Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(4): 383-389.
35. Cowie RL, Boulet LP, Keith PK, Scott-Wilson CA, House KW, Dorinsky PM. Tolerability of a salmeterol xinafoate/fluticasone propionate hydrofluoroalkane metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a 52-week, open-label, stratified, parallel-group, multicenter study. *Clin Ther* 2007; 29(7): 1390-1402.
36. Currie GP, Bates CE, Lee DKC, Jackson CM, Lipworth BJ. Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(1): 11-15.
37. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1232-1238.
38. Currie GP, Stenback S, Lipworth BJ. Effects of fluticasone vs. fluticasone/salmeterol on airway calibre and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(1): 11-17.
39. Currie GP, Syme-Grant NJ, McFarlane LC, Carey FA, Lipworth BJ. Effects of low dose fluticasone/salmeterol combination on surrogate inflammatory markers in moderate persistent asthma. *Allergy* 2003; 58(7): 602-607.
40. Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R. EXCEL: a randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100(7): 1152-1162.
41. Dal Negro RW, Micheletto C, Pomari C, Trevisan F, Tognella S. The combination salmeterol (S) + fluticasone propionate (F) in mild-to-moderate asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 426S.
42. Dempsey OJ, Wilson AM, Sims EJ, Mistry C, Lipworth BJ. Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *Chest* 2000; 117(4): 950-953.

43. Dente FL, Scuotri L, Bacci E, DeSanctis M, Di Franco A, Giannini D et al. Combined treatment with fluticasone plus salmeterol protects against allergen-induced asthmatic responses better than each drug alone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 349S.
44. Dorinsky P, Jones S, Kalberg C, Emmett A, Rickard K. Sustained protection against activity-induced bronchospasm (AIB) during chronic treatment with the fluticasone propionate/salmeterol combination (FSC). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A568.
45. Dorinsky P, Kalberg C, Pepsin P, Emmett A, Bowers B, Rickard K. The fluticasone/salmeterol combination product is superior to montelukast as first-line asthma control. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 263S.
46. Edin HM, Payne E, Herrle MR, Schoaf L, Mather DB, Scott CA et al. Salmeterol/fluticasone propionate combination via HFA MDI improves quality of life in asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(Suppl 2): S246.
47. Edin HM, Prillaman B, Baitinger LA, House K, Shah TP. Improved ability to perform strenuous activities after treatment with fluticasone propionate-salmeterol combination. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A112.
48. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med* 2007; 101(6): 1218-1228.
49. Fardon TC, Lee DKC, Hodge MR, Lipworth BJ. Addition of fexofenadine to inhaled corticosteroid therapy to reduce inflammatory biomarkers in atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 259-265.
50. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120(2): 423-430.
51. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RMA. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005; 27(4): 393-406.
52. Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6): 929-935.

53. Friedman HS, Yawn BP. Resource utilization in asthma: combined fluticasone propionate/salmeterol compared with inhaled corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(2): 427-434.
54. Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129(6): 1492-1499.
55. Gold M, Jögi R, Mulder PG, Akveld ML. Salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is more effective than fluticasone propionate 100µg bid plus montelukast 10 mg once daily in reducing exacerbations. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 262S.
56. Goleva E, Dunlap A, Leung DYM. Differential control of TH1 versus TH2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta2-adrenergic agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1): 183-191.
57. Grosclaude M, Cerruti JL, Delannay B, Herent M, Spilthooren F, Desfougeres JL. A fixed combination of fluticasone and salmeterol permits better control of asthma than a beclomethasone dipropionate and montelukast combination [Französisch]. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35(9): 356-362.
58. Houghton CM, Lawson N, Borrill ZL, Wixon CL, Yoxall S, Langley SJ et al. Comparison of the effects of salmeterol/fluticasone propionate with fluticasone propionate on airway physiology in adults with mild persistent asthma. *Respir Res [Online]* 2007; 8: 52. URL: <http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-8-52.pdf>.
59. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(6): 641-648.
60. Ind PW, Dal Negro R, Colman NC, Fletcher CP, Browning D, James MH. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2003; 97(5): 555-562.
61. Jarjour NN, Wilson SJ, Koenig SM, Laviolette M, Moore WC, Davis WB et al. Control of airway inflammation maintained at a lower steroid dose with 100/50 microg of fluticasone propionate/salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 44-52.
62. Jenkins C. Combination therapy with fluticasone and salmeterol for symptomatic asthma produces similar benefits when given by accuhaler in a single or two separate devices over 24 weeks. *Respirology* 2002; 7(Suppl): A20.
63. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide

administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology* 2006; 11(3): 276-286.

64. Jenkins C, Wilson J, Rutherford C, Perry AS, Whitehead PJ. Asthma management costs are lower with combination fluticasone/salmeterol (25/50 mcg BD) in a single inhaler than with budesonide (800 mcg BD) plus eformoterol (12 mcg BD) via separate inhalers. *Respirology* 2002; 7(Suppl): A20.

65. Jenkins C, Woolcock A, James M. Superior overall control of moderate to severe asthma with salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination (50/250 mcg bd) compared with three-fold-higher dose of budesonide (800mcg bd). *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 456S.

66. Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundbäck B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* 2000; 94(7): 715-723.

67. Johansson G, McIvor RA, Purello D'Ambrosio F, Gratziou C, James MH. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate combination with budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Clin Drug Investig* 2001; 21(9): 633-642.

68. Johansson G, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100mcg vs fluticasone propionate 100mcg in adults and adolescents with asthma III: results. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 15-21.

69. Juniper EF, Jenkins C, Price MJ, James MH. Impact of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health-related quality of life of patients with asthma. *Am J Respir Med* 2002; 1(6): 435-440.

70. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1108-1116.

71. Kawai M, Kempsford R, Pullerits T, Takaori S, Hashimoto K, Takemoto Y et al. Comparison of the efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination in Japanese and Caucasian asthmatics. *Respir Med* 2007; 101(12): 2488-2494.

72. Keith P, D'Urzo A, Stepner N, Simms L, Scott C, House K. Fluticasone/salmeterol combination (FSC) is safe and provides effective long-term (52 week) control in the management of patients with persistent asthma (PA). *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 176S.

73. Kim K, Quesada J, Szmaydy-Rikken N, Darken P, Shah T. Intranasal ciclesonide coadministration with inhaled fluticasone propionate-salmeterol does not suppress cortisol in allergic rhinitis patients. *J Asthma* 2007; 44(7): 515-520.
74. Koopmans JG, Lutter R, Jansen HM, Van der Zee JS. Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid reduces allergen-induced serum IL-5 and peripheral blood eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5): 1007-1013.
75. Koopmans JG, Lutter R, Jansen HM, Van der Zee JS. Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid: long term effects on bronchial inflammation in asthma. *Thorax* 2006; 61(4): 306-312.
76. Kuna P, Creemers JPHM, Vondra V, Black PN, Lindqvist A, Nihlen U et al. Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. *Respir Med* 2006; 100(12): 2151-2159.
77. Lange ML, House KW, Scott CA, Shah TP, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is effective as initial maintenance therapy in mild and moderate asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 176S.
78. Liang G, Liu JW, Chen SY, He JY. Effect of salmeterol and fluticasone propionate dry powder inhalant on the lung function and quality of life in patients with bronchial asthma [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(11): 24-25.
79. Lipworth BJ, Aziz I. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration. *Chest* 2000; 117(1): 156-162.
80. Liu CT, Wang YM, Wang G, Tan CW, Pang YM. A clinical study on the significance of airway hyperresponsiveness monitoring in the adjustment of combined therapy for asthmatic patients [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007; 30(7): 498-503.
81. Lundbäck B, Jenkins C, Price MJ, Thwaites RM. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 microg twice daily and budesonide 800 microg twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma. *Respir Med* 2000; 94(7): 724-732.
82. Lundbäck B, Pieters WR, Johansson G, Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S et al. Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma I: introduction and overview. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 1-8.

83. Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson AC, Larsson LG, Petavy F et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir Med* 2006; 100(1): 2-10.
84. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. Long-acting bronchodilators in premenstrual exacerbation of asthma. *Respir Med* 2001; 95(9): 740-743.
85. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(1): 66-71.
86. Martinat Y, Desfougères JL. Fixed-dose fluticasone-salmeterol combination: at least effective and better tolerated than open-dose combinations [Französisch]. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59(3): 139-148.
87. Masoli M, Weatherall M, Ayling J, Williams M, Beasley R. The 24 h duration of bronchodilator action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler. *Respir Med* 2005; 99(5): 545-552.
88. Mathison DA, Koziol JA. Utility and efficacy of fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler for persistent asthma. *J Asthma* 2005; 42(10): 829-831.
89. Matz J, Emmett A, Rickard K, Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 783-789.
90. McCarthy TP, Edin HM, House K, Vandermeer AK. Quality of life and asthma control assessment in patients previously on inhaled corticosteroids (ICS) treated with salmeterol/fluticasone combination (SFC) metered dose inhaler (MDI). *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 64.
91. McCarthy TP, Edin HM, House K, Yan SK, Vandermeer AK. The effects of salmeterol/fluticasone combination (SFC) dry powder inhaler (DPI) on asthma control and quality of life in patients previously treated with inhaled corticosteroids (ICS). *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
92. McCarthy TP, Greening AP, Holgate SK, Whitehead C, Rice L. The efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) metered dose inhaler compared with beclomethasone dipropionate (BDP) in patients not well controlled at step 1 of the British Guidelines on Asthma Management (BGAM). *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 62.
93. McCarthy TP, Greening AP, Holgate SK, Whitehead C, Rice L. Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) is more effective than beclomethasone dipropionate (BDP) in

patients not well controlled on bronchodilators alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A566.

94. McCarthy TP, Russell D, Baxter LE, Shrewsbury SB, Rice L. A comparison of the efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination (SF) with beclometasone dipropionate (BDP) delivered via metered dose inhaler (MDI) in patients not well controlled on bronchodilators alone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 53S.

95. Molitor S, Lieftring E, Trautmann M. Asthmakontrolle mit dem Salmeterol/Fluticason Kombinationsdiskus in hoher und mittlerer Dosis im Vergleich zur Standardtherapie. *Pneumologie* 2005; 59(3): 167-173.

96. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61(11): 1874-1883.

97. Murray J, Rosenthal R, Somerville L, Blake K, House K, Baitinger L et al. Fluticasone propionate and salmeterol administered via Diskus compared with salmeterol or fluticasone propionate alone in patients suboptimally controlled with short-acting beta2-agonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(4): 351-359.

98. Nathan RA, Dorinsky P, Rosenzweig JRC, Shah T, Edin H, Prillaman B. Improved ability to perform strenuous activities after treatment with fluticasone propionate/salmeterol combination in patients with persistent asthma. *J Asthma* 2003; 40(7): 815-822.

99. Nathan RA, Li JTC, Finn A, Jones R, Payne JE, Wolford JP et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate administered once daily via multidose powder inhaler to patients with moderate asthma. *Chest* 2000; 118(2): 296-302.

100. Nathan RA, Rooklin A, Schoaf L, Scott C, Ellsworth A, House K et al. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate/salmeterol administered twice daily via hydrofluoroalkane 134a metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Clin Ther* 2006; 28(1): 73-85.

101. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005; 128(4): 1910-1920.

102. Nelson HS, Baitinger L, Scott C, House K, Payne E, Shah T. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100µg dose) non-CFC metered dose inhaler is safe and effective in patients with asthma using short-acting  $\beta^2$ -agonists alone. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 53S.

103. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1088-1095.
104. Nelson HS, Wolfe JD, Gross G, Greos LS, Baitinger L, Scott C et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 microg/salmeterol 21 microg administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(3): 263-269.
105. Nguyen WT, Stewart C, Fisher K, Tolley E, Lew DB, Self TH. Maintenance asthma treatment with fluticasone/salmeterol combination via Diskus: effect on outcomes in inner-city children enrolled in TennCare. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(2): 129-134.
106. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs* 2006; 66(17): 2235-2254.
107. Nuijsink M, Hop WCJ, Sterk PJ, Duiverman EJ, De Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 457-466.
108. O'Brien J, Carlos PA, Bogolubov M, Davies P, Payne E. Benefits of fluticasone propionate/salmeterol fp/s hfa mdi are apparent on the first day of dosing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4 Suppl 2): A864.
109. O'Connor RD, Gilmore AS, Manjunath R, Stanford RH, Legorreta AP, Jhingran PM. Comparing outcomes in patients with persistent asthma: a registry of two therapeutic alternatives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 453-461.
110. O'Connor RD, Nelson H, Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K et al. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(12): 815-825.
111. O'Connor RD, O'Donnell JC, Pinto LA, Wiener DJ, Legorreta AP. Two-year retrospective economic evaluation of three dual-controller therapies used in the treatment of asthma. *Chest* 2002; 121(4): 1028-1035.
112. O'Connor RD, Rosenzweig JRC, Stanford RH, Gilmore AS, Ryskina KL, Legorreta AP et al. Asthma-related exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6): 535-540.

113. Orsida BE, Ward C, Li X, Bish R, Wilson JW, Thien F et al. Effect of a long-acting beta2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1): 117-121.
114. Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Bacci E, Dente FL, Vagaggini B et al. Minimal tolerance to the bronchoprotective effect of inhaled salmeterol/fluticasone combination on allergene challenge. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(6): 425-429.
115. Parnaby A, Lloyd A, Browning D, McCarthy TP. A comparison of the cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone combination inhaler and budesonide in the management of asthma. *Thorax* 2000; 55(Suppl 3): A64.
116. Paton J, Jardine E, McNeill E, Beaton S, Galloway P, Young D et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2006; 91(10): 808-813.
117. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337(20): 1405-1411.
118. Pearlman DS, Peden D, Condemi JJ, Weinstein S, White M, Baitinger L et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA 134A MDI in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Asthma* 2004; 41(8): 797-806.
119. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(3): 257-265.
120. Pearlman DS, White MV, Lieberman AK, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination compared with montelukast for the treatment of persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(2): 227-235.
121. Pedersen SE. Is guideline-defined asthma control achievable? Secondary publication; the Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) Study [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(38): 3595-3597.
122. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007; 356(20): 2027-2039.
123. Pieters WR, Lundbäck B, Johansson G, Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S et al. Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma II: study methodologies. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 9-14.

124. Pieters WR, Lundbäck B, Sondhi S, Price MJ, Thwaites RMA. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/500µg vs fluticasone propionate 500µg in patients with corticosteroid- dependent asthma V: results. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 29-34.
125. Pieters WR, Wilson KK, Smith HCE, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a cost-effective comparison for asthma. *Treat Respir Med* 2005; 4(2): 129-138.
126. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, De Marco E, Pietrobelli A, Boner AL. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(5): 472-473.
127. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, Pietrobelli A, Boner A. Low-density areas on high-resolution computed tomograms in chronic pediatric asthma. *J Pediatr* 2002; 141(1): 104-108.
128. Pohl WR, Vetter N, Zwick H, Hrubos W. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol or budesonide: double-blind study. *Respir Med* 2006; 100(3): 551-560.
129. Pohunek P, Kuna P, Jorup C, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(6): 458-465.
130. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(3): 183-194.
131. Prieto L, Gutierrez V, Perez-Frances C, Badiola C, Lanuza A, Bruno L et al. Effect of fluticasone propionate-salmeterol therapy on seasonal changes in airway responsiveness and exhaled nitric oxide levels in patients with pollen-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(5): 452-461.
132. Reid DW, Ward C, Wang N, Zheng L, Bish R, Orsida B et al. Possible anti-inflammatory effect of salmeterol against interleukin-8 and neutrophil activation in asthma in vivo. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 994-999.
133. Rickard K, Dorinsky PM, Knobil K, Pepsin P, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is more effective than oral montelukast 10mg of as a first line therapy in mild and moderate asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 262S.
134. Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Whitehead PJ et al. Evaluation of Different Inhaled Combination Therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide (50/250 microg bd Diskus vs. formoterol (12 microg bd) and

budesonide (800 microg bd) given concurrently (both via Turbuhaler) in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2002; 96(11): 851-861.

135. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PGH, Akveld M et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97(3): 234-241.

136. Rojas RA, Paluga I, Goldfrad CH, Duggan MT, Barnes N. Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate. *J Asthma* 2007; 44(6): 437-441.

137. Rooklin A, Elkayam D, Weiler J, Windom H, Schoaf L, Scott C et al. The fluticasone propionate/salmeterol HFA MDI is significantly more efficacious in treating asthma than placebo HFA MDI, fluticasone propionate CFC MDI or salmeterol CFC MDI. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S100.

138. Rosenhall L, Borg S, Andersson F, Ericsson K. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 662-667.

139. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97(6): 702-708.

140. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PBF. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2002; 56(6): 427-433.

141. Rowe BH, Wong E, Blitz S, Diner B, Mackey D, Ross S et al. Adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids after discharge from the emergency department for acute asthma: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2007; 14(10): 833-840.

142. Schermer T, Albers J, Verblackt H, Costongs R, Westers P. Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD. *Fam Pract* 2007; 24(2): 181-188.

143. Schmidtman S, Malek R, Trautmann M. Die 1x tägliche Inhalation aus dem Salmeterol-Fluticason (50/100µg) Diskus bei leichtem Asthma: eine randomisierte Studie im Vergleich zur bedarfsweisen Inhalation der Reproterol-DNCG-Kombination. *Pneumologie* 2005; 59(Suppl): S1.

144. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A et al. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 527-534.

145. Sheth K, Borker R, Emmett A, Rickard K, Dorinsky P. Cost-effectiveness comparison of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(13): 909-918.
146. Sheth K, Wasserman RL, Lincourt WR, Locantore NW, Carranza-Rosenzweig J, Crim C. Fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane via metered-dose inhaler with integrated dose counter: performance and patient satisfaction. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10): 1218-1224.
147. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25(2): 115-120.
148. Sorkness CA, Lemanske RFJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 64-72.
149. Stempel DA, O'Donnell JC, Meyer JW. Inhaled corticosteroids plus salmeterol or montelukast: effects on resource utilization and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 433-439.
150. Stempel DA, Riedel AA, Rosenzweig JRC. Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 463-470.
151. Stempel DA, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR, McLaughlin TP. The use of rhinitis medications in children receiving initial controller therapy for asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2279-2285.
152. Stojkovic-Andjelkovic AK, Pajovic DM, Protrka OJ, Ugrinovic BS, Obradovic SM, Pavicevic MD. Effect of combination fluticasone propionate and salmeterol Diskhaler in treatment of moderate to severe asthma: comparison of initial high dose, constant medium dose and placebo. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 123S.
153. Stoloff SW, Stempel MA, Meyer JW, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 245-251.
154. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98(11): 1051-1062.

155. Strand AM, Luckow A. Initiation of maintenance treatment of persistent asthma: salmeterol/fluticasone propionate combination treatment is more effective than inhaled steroid alone. *Respir Med* 2004; 98(10): 1008-1015.
156. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves lung function in children with asthma. *International Paediatric Respiratory and Allergy Congress*; 01.-04.04.2001; Prag, Tschechien.
157. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 594-599.
158. Tolley K, Martin A, Rice L, McCarthy TP. Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) demonstrates improved health outcomes and good cost effectiveness compared with beclometasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A112.
159. Tonnel AB, Desfougères JL. Efficacy and acceptability of the fixed fluticasone + salmeterol combination in the treatment of acute asthma attacks: results of a one-year comparative study [Französisch]. *Rev Pneumol Clin* 2004; 60(4): 209-216.
160. Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, Ito M, Johnson M, Barnes PJ et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(6): 704-712.
161. Van den Berg N, Pyke S. Overall control of moderate paediatric asthma with salmeterol/fluticasone propionate (FP) 50/100 mcg bd combination dry powder inhaler. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 456S.
162. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(2): 97-105.
163. Van den Toorn LM, Prins JB, De Jongste JC, Leman K, Mulder PGH, Hoogsteden HC et al. Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005; 99(6): 779-787.
164. Van Noord JA, Lill H, Carrillo Díaz T, Greefhorst AP, Davies P. Clinical equivalence of a salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500µg) delivered via a chlorofluorocarbon-free metered-dose inhaler with the Diskus in patients with moderate to severe asthma. *Clin Drug Investig* 2001; 21(4): 243-255.

165. Van Noord JA, Schreurs AJM, Mol SJM, Mulder PGH. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54(3): 207-212.

166. Wallin A, Sue-Chu M, Bjermer L, Ward J, Sandström T, Lindberg A et al. Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1): 72-78.

167. Weersink EJ, Douma RR, Postma DS, Koeter GH. Fluticasone propionate, salmeterol xinafoate, and their combination in the treatment of nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1241-1246.

168. Weersink EJ, Van Zomeren EH, Koeter GH, Postma DS. Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(4 Pt 1): 1144-1150.

169. Weiler JM, Nathan RA, Rupp NT, Kalberg CJ, Emmett A, Dorinsky PM. Effect of fluticasone/salmeterol administered via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(1): 65-72.

170. Weinstein SF, Pearlman DS, Condemi JJ, Herrle MR, Scott CA, Payne JE et al. Superior efficacy of the fluticasone propionate/salmeterol 88/42mcg HFA-MDI combination product versus the individual components in asthmatics previously treated with either short- or long-acting beta2-agonists or inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S102.

171. White M, Scott C, Herrle MR, Pearlman D, Payne E, House K et al. Salmeterol/fluticasone propionate 42/88mcg hfa-mdi improves asthma control in asthmatics previously treated with short- or long-acting beta2-agonists or inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2001; 86: 81.

172. Woodcock A. SMACT: a randomised, double-blind, parallel group trial of twice daily inhaled fluticasone propionate 100 / salmeterol 50 (Seretide 100) versus placebo in asthma-related cough [Online]. URL: [https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0226156346](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0226156346).

173. Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W, Gibbs MR, Bousquet J, Bateman ED et al. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim Care Respir J* 2007; 16(3): 155-161.

174. You-Ning L, Humphries M, Du X, Wang L, Jiang J. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate delivered via a hydrofluoroalkane metered dose inhaler in Chinese patients with moderate asthma poorly controlled with inhaled corticosteroids. *Int J Clin Pract* 2005; 59(7): 754-759.

175. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 262-268.
176. Zhong NS, Ping ZJ, Humphries MJ, Xin D. Salmeterol/fluticasone propionate in a single inhaler is superior to budesonide alone in control of Chinese asthmatic adults: an open-label, randomised, 6-week study. *Clin Drug Investig* 2004; 24(10): 583-592.
177. Zhong NS, Zheng JP, Cai BQ, Xie CM, Sun TY, Wang DQ et al. Evaluation of the clinical efficacy and the safety of salmeterol/fluticasone propionate accuhaler compared to budesonide turbuhaler in the control of adult asthma [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2005; 28(4): 233-237.
178. ZuWallack R, Adelglass J, Clifford DP, Duke SP, Wire PD, Faris M et al. Long-term efficacy and safety of fluticasone propionate powder administered once or twice daily via inhaler to patients with moderate asthma. *Chest* 2000; 118(2): 303-312.

#### **Neue Fragestellungen A07-01: Ausschluss wegen Verletzung von E3a oder E3b (Kontrollintervention)**

1. Aalbers R, Backer V, Kava TTK, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-240.
2. Andersson F, Stahl E, Barnes PJ, Löfdahl CG, O'Byrne PM, Pauwels RA et al. Adding formoterol to budesonide in moderate asthma: health economic results from the FACET study. *Respir Med* 2001; 95(6): 505-512.
3. Andersson FL, Buhl R, Mellem H, Borg S, Hjelmgren J, Zetterström O. Symbicort Turbohaler is a cost-effective treatment in adult asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(Suppl 2): S245.
4. Ankerst J, Persson G, Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 33S.
5. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Cardiovascular effects of a high dose of the budesonide/formoterol single inhaler in asthmatic patients. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 54S.

6. Aziz I, Lipworth BJ. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and beta2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115(3): 623-628.
7. Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *Chest* 2000; 118(4): 1049-1058.
8. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(2): 139-147.
9. Barnes PJ. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2001; 95(Suppl B): S12-S16.
10. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis M, Huber R, Eliraz A. Budesonide/formoterol in a single inhaler improves asthma control more effectively than a higher dose of fluticasone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 21S.
11. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis M, Huber R, Eliraz A et al. Symbicort (budesonide/eformoterol) turbobhaler controls asthma more effectively than fluticasone diskus. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
12. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis MG, Huber RM, Naya I et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003; 2(3): 275-281.
13. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006.
14. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
15. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SGM, Folgering H, Van den Elshout FJJ, Van Weel C, Van Schayck CP. Inhaled corticosteroids, combined with long-acting beta2-agonists, improve the perception of bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 764-769.
16. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130(6): 1733-1743.

17. Bouros D, Bachlitzanakis N, Kottakis J, Pfister P, Polychronopoulos V, Papadakis E et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 627-632.
18. Bruce SA, Scherer YK. Maintenance and symptom relief with budesonide plus formoterol reduced severe asthma exacerbations. *Evid Based Nur* 2005; 8(3): 78.
19. Brüggjenjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S et al. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7): 723-731.
20. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA. Improved and maintained asthma control with once-daily budesonide/formoterol single inhaler in mild-to-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 21S.
21. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA. Once daily symbicort (budesonide/eformoterol in a single inhaler) is effective in moderate-persistent asthma. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 62.
22. Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer-Sabellek W, Brüggjenjürgen B, Willich SN et al. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1209-1220.
23. Canonica GW, Castellani P, Cazzola M, Fabbri LM, Fogliani V, Mangrella M et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17(4): 239-247.
24. Capraz F, Kunter E, Cermik H, Ilvan A, Pocan S. The effect of inhaled budesonide and formoterol on bronchial remodeling and HRCT features in young asthmatics. *Lung* 2007; 185(2): 89-96.
25. Ceylan E, Gencer M, Aksoy S. Addition of formoterol or montelukast to low-dose budesonide: an efficacy comparison in short- and long-term asthma control. *Respiration* 2004; 71(6): 594-601.
26. Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, O'Brien CD, Mezzanotte WS. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. *Clin Ther* 2007; 29(5): 823-843.
27. Duong M, Gauvreau G, Watson R, Obminski G, Strinich T, Evans M et al. The effects of inhaled budesonide and formoterol in combination and alone when given directly after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2): 322-327.

28. Dupont L, Potvin E, Korn D, Lachman A, Dramaix M, Gusman J et al. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting beta2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(6): 863-869.
29. Eliraz A, Fritscher CC, Perez CMR, Boonsawat W, Nang AN, Bardin P et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler quickly gains asthma control compared with fluticasone propionate in mild asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 48S.
30. Ericsson K, Bantje T, Huber R, Borg S, Anderson F. Cost-effectiveness of budesonide and formoterol in a single inhaler compared to fluticasone in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 157S.
31. Ericsson K, Bantje TA, Huber R, Borg S, Andersson F. Symbicort turbohaler is more effective than fluticasone diskus in the treatment of asthma. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
32. Ericsson K, Bantje TA, Huber RM, Borg S, Bateman ED. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100(4): 586-594.
33. Feltis BN, Reid DW, Ward C, Walters EH. BAL eotaxin and IL-5 in asthma, and the effects of inhaled corticosteroid and beta2 agonist. *Respirology* 2004; 9(4): 507-513.
34. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10(8): 427-434.
35. FitzGerland JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB. Erratum: adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five month multicentre Canadian study (*Can Respir J* 2003;10(8): 427-434). *Can Respir J* 2004; 11(1): 20.
36. Giroux M, Ferrieres J. Creatininuria in asthmatic children treated with a combination of glucocorticoid and beta-agonist. *J Asthma* 2003; 40(1): 41-48.
37. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Neale N, Parker D et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1144-1151.
38. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, Zetterström O, Karjalainen J, Yla-Outinen H et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 748-755.

39. Haughney J, Price D, Rosen JP, Morrison K. Symbicort used in a guided self management plan provides additional enablement to asthma patients compared with fixed dosing. *Thorax* 2002; 57(Suppl 3): 88.
40. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. A randomised controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child* 2000; 83(4): 334-339.
41. Holt S, Kljakovic M, Reid J. Asthma morbidity, control and treatment in New Zealand: results of the Patient Outcomes Management Survey (POMS), 2001. *N Z Med J* 2003; 116(1174).
42. Holt S, Ryder-Lewis S, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Fixed and adjustable dose asthma action plans based on combination therapy: a pilot study. *Respirology* 2005; 10(4): 497-503.
43. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Four months adjustable or fixed BD dosing with budesonide /Formoterol in a single inhaler reduces symptom severity. *Thorax* 2002; 57(Suppl 3): 88.
44. Ind PW, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Adjustable and fixed dosing with budesonide/ formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Respir Med* 2004; 98(5): 464-475.
45. Jonkers RE, Bantje TA, Aalbers R. Onset of relief of dyspnoea with budesonide/formoterol or salbutamol following methacholine-induced severe bronchoconstriction in adults with asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2006; 7: 141.
46. Jönsson B, Berggren F, Svensson K, O'Byrne PM. An economic evaluation of combination treatment with budesonide and formoterol in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Respir Med* 2004; 98(11): 1146-1154.
47. Jönsson BG, Berggren FE, Svensson K, O'Byrne PM. Budesonide and formoterol in mild persistent asthma compared with doubling the dose of budesonide: a cost-effectiveness analysis. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 517S.
48. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Löfdahl CG et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J* 1999; 14(5): 1038-1043.
49. Kaleli S, Akkaya A, Akdogan M, Gultekin F. The effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. *Environ Toxicol Pharmacol* 2006; 22(1): 35-39.

50. Karaman O, Arli O, Uzuner N, Islekel H, Babayigit A, Olmez D et al. The effectiveness of asthma therapy alternatives and evaluating the effectivity of asthma therapy by interleukin-13 and interferon gamma levels in children. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2): 204-209.
51. Kardos P, Brüggjenjürgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. Die Behandlung des Asthma bronchiale nach einem neuen bedarfsorientierten Behandlungsplan: Asthma Control Plan (ATACO). *Pneumologie* 2001; 55(5): 253-257.
52. Kardos P, Brüggjenjürgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. Die Behandlung des Asthma bronchiale nach einem neuen bedarfsorientierten Behandlungsplan: Asthma Control Plan (TACO). *Pneumologie* 2001; 55(5): 253-257.
53. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 996-1001.
54. Kuna P, Chuchalin A, Ringdal N, De la Padilla EA, Black P, Lindqvist A et al. Low-dose single-inhaler budesonide/formoterol administered once daily is effective in mild-persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 158S.
55. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez Jimenez NE et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-736.
56. Laloo UG, Malolepsky J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler controls exacerbations more effectively than a higher dose of inhaled corticosteroids alone, in mild-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 43S.
57. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler is more effective than a higher dose of inhaled corticosteroid in mild-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 159S.
58. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123(5): 1480-1487.
59. Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. *Swiss Medical Weekly* 2003; 133(21-22): 302-309.
60. Lipworth B, Tan S, Devlin M, Aiken T, Baker R, Hendrick D. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am J Med* 1998; 104(5): 431-438.

61. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I, Wilson AM. Effects of adding a leukotriene antagonist or a long-acting beta2-agonist in asthmatic patients with the glycine-16 beta2-adrenoceptor genotype. *Am J Med* 2000; 109(2): 114-121.
62. Lundborg M, Wille S, Bjermer L, Tilling B, Lundgren M, Telg G et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5): 809-821.
63. Malolepszy J. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer oralen Theophyllin-Retardzubereitung im Vergleich zu inhaliertem Formoterol bei mittelschwerem, mit niedrig dosierten Steroiden unzureichend kontrolliertem Asthma. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2002; 28(2): 78-87.
64. Masoli M, Williams M, Weatherall M, Beasley R. The 24 h duration of bronchodilator action of the budesonide/formoterol combination inhaler. *Respir Med* 2006; 100(1): 20-25.
65. Matthys H, Behling B, Behling E. Vergleich von Formoterol (2\*12 und 2\*6 mug) mit Terbutalin (2\*0,5 mg) unter gleichen Dosen Budesonid (2\*0,2 mg) inhaliert von 246 Kindern mit leichtem bis moderatem Asthma. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2004; 30(5): 251-256.
66. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med* 2007; 101(8): 1809-1813.
67. O'Byrne P, Barnes P, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1392-1397.
68. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 129-136.
69. Overbeek SE, Mulder PG, Baelemans SM, Hoogsteden HC, Prins JB. Formoterol added to low-dose budesonide has no additional antiinflammatory effect in asthmatic patients. *Chest* 2005; 128(3): 1121-1127.
70. Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* [Online] 2006; 6: 13. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2466-6-13.pdf>.

71. Pasaoglu G, Gok H, Mungan D, Sonel B, Yalcin P, Misirligil Z. Does the combination of inhaled steroids with long acting beta2 agonists decrease the risk for osteoporosis? A 1-year prospective follow-up study. *Rheumatol Int* 2006; 27(2): 141-146.
72. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Ress M, Costella S, Boner AL. Montelukast versus formoterol as second-line therapy in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(4): 283-286.
73. Price D, Dutchman D, Mawson A, Bodalia B, Duggan S, Todd P et al. Early asthma control and maintenance with eformoterol following reduction of inhaled corticosteroid dose. *Thorax* 2002; 57(9): 791-798.
74. Price D, Haughney J, Lloyd A, Hutchinson J, Plumb J. An economic evaluation of adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1671-1679.
75. Price D, Wiren A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy* 2007; 62(10): 1189-1198.
76. Price DB, Williams AE, Yoxall S. Salmeterol/fluticasone stable-dose treatment compared with formoterol/budesonide adjustable maintenance dosing: impact on health-related quality of life. *Respir Res* [Online] 2007; 8: 46. URL: <http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-8-46.pdf>.
77. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368(9537): 744-753.
78. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129(2): 246-256.
79. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1403-1418.
80. Sims EJ, Jackson CM, Lipworth BJ. Add-on therapy with montelukast or formoterol in patients with the glycine-16 beta2-receptor genotype. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(1): 104-111.
81. Ställberg B, Olsson P, Jörgensen LA, Lindarck N, Ekström T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661.

82. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20(6): 691-700.
83. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Rapid and sustained improvements in lung function and symptom control with budesonide/ formoterol in adolescent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 494S.
84. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(5): 342-350.
85. Tan KS, Grove A, McLean A, Gnospelius Y, Hall IP, Lipworth BJ. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1): 28-35.
86. Thomas J. Inhaled budesonide/formoterol combination enhances protection from severe exacerbations of asthma. *Australian Journal of Pharmacy* 2007; 88(1044): 76-77.
87. Van der Woude HJ, Aalbers R. Long-acting beta-2-agonists: comparative pharmacology and clinical outcomes. *Am J Respir Med* 2002; 1(1): 55-74.
88. Yurdakul AS, Caliir HC, Tunctan B, Ogretensoy M. Comparison of second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma. *Respir Med* 2002; 96(5): 322-329.
89. Zapletal A, Chalupova J, Svobodova T. FEV1: a not very sensitive parameter for the assessment of induced bronchoconstriction and bronchodilation [Tschechisch]. *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 2005; 65(1): 32-39.

### **Neue Fragestellungen A07-01: Ausschluss wegen Verletzung von E4 (Studiendauer)**

1. Lee DKC, Jackson CM, Bates CE, Lipworth BJ. Cross tolerance to salbutamol occurs independently of beta2 adrenoceptor genotype-16 in asthmatic patients receiving regular formoterol or salmeterol. *Thorax* 2004; 59(8): 662-667.
2. Lee DKC, Jackson CM, Currie GP, Cockburn WJ, Lipworth BJ. Comparison of combination inhalers vs inhaled corticosteroids alone in moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(5): 494-500.
3. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic

obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12(5): 732-739.

4. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I. Functional antagonism with formoterol and salmeterol in asthmatic patients expressing the homozygous glycine-16 beta2-adrenoceptor polymorphism. *Chest* 2000; 118(2): 321-328.

5. Lötvall J, Langley S, Woodcock A. Inhaled steroid/long-acting beta 2 agonist combination products provide 24 hours improvement in lung function in adult asthmatic patients. *Respir Res* 2006; 7: 110.

6. Lötvall J, Van der Woude HJ, Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Boorsma M et al. More rapid onset of action of budesonide/formoterol (Symbicort) than salmeterol/fluticasone (Seretide). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.

7. Nan SZ, Zheng JP, Humphries MJ, Xin D. Salmeterol/fluticasone propionate in a single inhaler is superior to budesonide alone in control of Chinese asthmatic adults: an open-label, randomised, 6-week study. *Clin Drug Investig* 2004; 24(10): 583-592.

8. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(1): 29-34.

9. Serrier P, Roche N, Pello JY, Laruier JS, Mezzi K. Control of asthma by treatment with inhaled corticosteroids and prolonged action beta 2-agonists in free or fixed combination: results of the ALISE study [Französisch]. *Presse Med* 2003; 32(11): 493-497.

10. Van der Woude HJ, Boorsma M, Bergqvist PBF, Winter TH, Aalbers R. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacholine-induced moderate-to-severe bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17(2): 89-95.

11. Van der Woude HJ, Boorsma M, Bergqvist PB, Aalbers R. Symbicort produces relief of dyspnoea in one minute. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.

12. Van der Woude HJ, Winter TH, Boorsma M, Bergqvist PB, Aalbers R. More rapid relief of methacholine-induced bronchoconstriction with budesonide/formoterol than with salmeterol/fluticasone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 53S.

#### **A07-01: Ausschluss wegen Verletzung von E5 (RCT)**

1. Alzoghbi MA, Bahammam AS. Lipid peroxides in stable asthmatics receiving inhaled steroids and long-acting beta2-agonists. *Respirology* 2007; 12(3): 439-442.

2. Bender BG, Long A, Parasuraman B, Tran ZV. Factors influencing patient decisions about the use of asthma controller medication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(4): 322-328.
3. Blais R, Gregoire JP, Rouleau R, Cartier A, Bouchard J, Boulet LP. Ambulatory use of inhaled  $\beta_2$ -agonists for the treatment of asthma in Quebec: a population-based utilization review. *Chest* 2001; 119(5): 1316-1321.
4. Clark CE. Use of salmeterol/fluticasone combination (seretide) in an asthma clinic: a pragmatic open study from primary care. *Prim Care Respir J* 2003; 12(3): 86-89.
5. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007; 14(1): 25-29.
6. Fernandez Garcia JR, Martinez Nieto JM, Ruiz Jimenez MA, Rodriguez Martin A, Exposito Cuevas AM, Prieto Massoni JR. Analysis of preventive treatment prescribed by the pediatricians of 155 asthmatic children in our setting [Spanisch]. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58(347): 340-345.
7. Iribarren C, Sidney S, Lydick E, Sorel ME, Eisner MD. The association between asthma, asthma therapeutic classes and hepatic enzyme elevation among adult HMO members. *Compr Ther* 2001; 27(2): 133-139.
8. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr., Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123(4): 1008-1013.
9. López-Viña A, Cimas JE, Díaz Sánchez C, Coria G, Vegazo O, Picado Valles C et al. A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain: ASES study. *Respir Med* 2003; 97(8): 872-881.
10. Lucioni C, Mangrella M, Mazzi S, Negrini C, Vaghi A. Treatment of patients with asthma with a fixed combination of budesonide and formoterol: a pharmaco-economic evaluation vs some therapeutic alternatives. *Pharmacoeconomics: Italian Research Articles* 2002; 4(1): 15-23.
11. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 574-581.
12. Mehuys E, Van Bortel L, Annemans L, Remon JP, Van Tongelen I, De Bolle L et al. A study on the need for pharmaceutical care by asthmatic patients [Niederländisch]. *Farmaceutisch Tijdschrift voor België* 2006; 83(2): 11-15.

13. Mehuys E, Van Bortel L, Annemans L, Remon JP, Van Tongelen I, Van Ganse E et al. Medication use and disease control of asthmatic patients in Flanders: a cross-sectional community pharmacy study. *Respir Med* 2006; 100(8): 1407-1414.
14. Mirza N, Schwartz SK, Antin-Ozerkis D. Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilator therapy. *Laryngoscope* 2004; 114(9): 1566-1569.
15. Pont LG, Van der Molen T, Denig P, Van der Werf GT, Haaijer-Ruskamp FM. Relationship between guideline treatment and health-related quality of life in asthma. *Eur Respir J* 2004; 23(5): 718-722.
16. Rodriguez Escolar C, Fidalgo Garcia L. Drug prescription for chronic obstructive pulmonary disease and asthma by primary care physicians in the Spanish autonomous community of Madrid, 1996-2002 [Spanisch]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(2): 73-80.
17. Trautmann M, Banik N, Tews JT, Jorres RA, Nowak D. Efficacy of the combination of fluticasone propionate and salmeterol in patients with moderate persistent asthma within a "real-life" setting. *Eur J Med Res* 2007; 12(6): 255-263.
18. Wang SW, Liu X, Wiener DJ, Sennett C, Bowers BW, Legorreta AP. Comparison of prevalence, cost, and outcomes of a combination of salmeterol and fluticasone therapy to common asthma treatments. *Am J Manag Care* 2001; 7(9): 913-922.

#### **Neue Fragestellungen A07-01: Ausschluss wegen Verletzung von E6 (Sprache)**

1. Chu YC, Hsiue TR. Clinical application of inhaled long-acting beta-2 agonists for obstructive airway diseases [Chinesisch]. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2002; 13(6): 269-275.
2. Majtas J, Reiprich P. Later generation of antiasthmatic agents in the light of cost-benefit analysis [Slowakisch]. *Farm Obz* 2001; 70(6): 139-142.
3. Zhong N. Comparison of the effectiveness and safety in use of salmeterol/fluticasone delivered together in a Seretide Accuhaler or salmeterol and fluticasone delivered separately for patients with moderate or severe asthma [Chinesisch]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease* 2002; 25(6): 371.

#### **Neue Fragestellungen A07-01: Ausschluss wegen A3 (keine Vollpublikation)**

1. Aalbers R, Harris A, Naya I. Adjustable dosing with budesonide/formoterol achieves sustained guideline 'well-controlled asthma' following step down in treatment. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 50S.
2. Aalbers R, Welte T, Jorup C. Adjustable maintenance dosing (AMD) with budesonide/formoterol (B/F) meets guideline-defined management goals more effectively than fixed dosing (FD) with B/F or salmeterol/fluticasone (S/FL). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 311S.
3. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H. Comparison of fluticasone propionate plus theophylline with the salmeterol/fluticasone propionate combination in Japanese asthmatics. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 44S.
4. Adolfsson LE, Lundgren M, Tilling B, Tyren C, Godwood A, Gor D. The safety of double dose seretide/advair in adult asthmatics [J90]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
5. Ankerst J, Malolepszy J, Eliraz A. Budesonide/formoterol in a single inhaler is more effective than a higher dose of inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 387S.
6. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) was well tolerated by asthmatic patients. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
7. Argawal K. Once daily high dose inhaled fluticasone propionate and salmeterol in patients having moderate asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 125S.
8. Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of formoterol (FM) and budesonide (BUD) alone or in combination (FM+BUD) on inflammatory markers in asthmatic patients [P2854]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
9. Baker G. A phase IV, multi-centre, double-blind, parallel group randomised study comparing Seretide (50.100mcg bd) via the Evohaler with Flixotide (250mcg bd) via the Evohaler in asthmatics with significant smoking history [Online]. URL: [https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0626142188](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0626142188).
10. Balanag M, Boonsawat W, Rubinfeld A, Selroos O. Formoterol and budesonide/formoterol are both equally as fast and effective as salbutamol in relieving severe acute bronchospasm. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 541S.
11. Balanzat A, Centanni S, Palmqvist M, Rabe K. Budesonide/formoterol single inhaler therapy reduces over reliance on rapid acting reliever medication. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 344S.

12. Barnes N, Rojas R, Palga I, Goldfrad C, Duggan M. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol (250/50ug bd) in a single diskus device compared with fluticasone propionate diskus alone (250ug) as initial maintenance therapy in moderate asthma [G13]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
13. Bateman E, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M, Jacques L, Goldfrad C. Asthma control is maintained if treatment with fluticasone propionate/salmeterol (FSC; advair/seretide) is stepped down. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
14. Bateman E, Aubier M, Chapman KR, Ringdal N, Huskisson SC. Efficacy of a new combination of salmeterol and fluticasone propionate in patients with varying asthma severity. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 20S.
15. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R et al. Achieving and maintaining guideline defined asthma control with salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone: the results of the GOAL study [J89]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
16. Bateman E, Pauwels R, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T et al. Aiming for total control of asthma significantly improves asthma-related quality of life: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone [J88]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
17. Bateman ED, Akveld M, Ho M. Greater responder rate to fluticasone propionate/salmeterol combination over montelukast plus fluticasone in asthma [H90]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
18. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis M, Huber R, Eliraz A et al. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) is a more effective treatment than fluticasone in asthma patients. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
19. Bateman ED, Palmqvist M, Juniper EF, Zhu Y, Ekström T. Single inhaler therapy with budesonide/formoterol has superior efficacy to fixed-dose budesonide/formoterol or a higher dose of budesonide alone [J75]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
20. Becker I, Kielborn A, Price MJ, Volmer T, Lloyd AC. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone combination product and budesonide in asthma patients in Germany. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 124S.
21. Beckett P, Hewitt L, Woodcock A, Smith J, Seghal N, Rice L et al. Improvement in airway hyper-responsiveness (AHR) and lung function with salmeterol/fluticasone propionate

combination (SFC) in persistent asthma [C27]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

22. Bisgaard H, Hultquist C. Budesonide/formoterol for maintenance and as needed: a new approach to asthma management in children. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 161S.

23. Bjermer L, Greening A, Haahtela T, Bousquet J, Holgate ST, Picado C et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone in patients with uncontrolled asthma: results of the IMPACT trial [P434]. *Chest* 2002; 122(4): 187S.

24. Bjermer L, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG. Health care resource utilization following addition of montelukast or salmeterol in fluticasone in patients with inadequately controlled asthma (IMPACT trial). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 127S.

25. Bloom J, Calhoun W, Koenig S, Yancey S, Reilly D, Edwards L et al. Fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg is inhaled steroid sparing in patients who require fluticasone propionate 250mcg for asthma stability [C33]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

26. Boonsawat W, Goryachkina L, Millns H, Balsara S. The efficacy and safety of seretide/advaire once daily (50/100 mcg) compared with fluticasone propionate (100mcg) once daily and placebo as initial maintenance therapy in mild asthma [J82]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

27. Bouchard J, Arkininstall W, Tesarowski D. Efficacy of salmeterol and fluticasone propionate (FP) combination therapy vs FP alone in mild/moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A197.

28. Boulet LP, Roberts J, Watson EG. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate MDI versus higher dose fluticasone propionate in adolescent and adult asthmatics uncontrolled on fluticasone propionate alone. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 438S.

29. Bouros D. Formoterol and beclomethasone dipropionate versus higher dose beclomethasone dipropionate in adult asthmatic patients: a multicenter trial. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 1S.

30. Boushey H, Bateman E, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R. Improvements in asthma outcomes following 1 year of treatment with salmeterol/fluticasone or fluticasone alone when stepped up to achieve guideline-defined total control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S114-S115.

31. Boushey HA, Pedersen S, Bateman E, Clark T, Busse W, Bousquet J et al. Improved exacerbation rates and asthma control in current and former smokers treated with

salmeterol/fluticasone propionate: results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl 1): S59.

32. Bousquet J, Bateman E, Briggs A, Clark T, Pedersen S, Busse W. Aiming for total control of asthma with salmeterol/fluticasone propionate (SFC), a cost effective option. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 430S.

33. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA. Symbicort budesonide and formoterol in a single inhaler administered once daily is effective in mild to moderate asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

34. Buhl R, Zetterström O, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol via a single inhaler compared with budesonide alone, in moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 48S.

35. Busse WW, Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Clark T, Pauwels R et al. Achieving GINA/NIH guideline-based asthma control with salmeterol/fluticasone compared with fluticasone alone: the results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S114.

36. Calhoun W, Sutton L, Emmett A, Dorinsky P. Asthma control with fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus versus montelukast in patients previously receiving short-acting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S117.

37. Chuchalin AG, Chovan L, Ringdal N, Whitehead PJ. Advair Seretide (250/50µg bid) shows nocturnal benefit over budesonide 800µg + formoterol 12µg bid in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A866.

38. Chuchalin AG, Ovcharenko SI, Goriachkina LA, Sidorenko IV, Tsoi AN. Formoterol Oxis Turbuhaler plus budesonide turbuhaler is more effective than current non-steroid therapy and budesonide alone in mild to moderate asthma in Russia. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

39. Chuchalin AG, Stahl E, Svensson K, Ovcharenko SI, Goriachkina LA, Sidorenko IV et al. Formoterol (Oxis) Turbuhaler plus budesonide Turbuhaler and budesonide alone improve health-related quality of life vs non-steroid therapy in mild to moderate asthma in Russia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A506.

40. Clark T, Bateman E, Boushey E, Bousquet J, Busse W, Pauwels R et al. Salmeterol/fluticasone and fluticasone alone are well-tolerated over 1 year of treatment stepped-up to achieve total: safety results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S115.

41. Cook D, Srebro SH, Rogenes PR, Rickard K, Edwards L, Johnson MC. A comparison of the safety and efficacy of fluticasone, triamcinolone, and fluticasone plus salmeterol in patients with mild to moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A416.
42. Cowie R, Boulet LP, Stepner N, Simms L, Johnson D, Scott C et al. Fluticasone propionate/salmeterol (FSC) Hfa MDI therapy provides effective control in the long-term (1 year) management of patients with persistent asthma (PA). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A862.
43. Creemers J, Bantje T, Eliraz A, Ekström T, Buhl R. Budesonide/formoterol in a single inhaler once or twice daily provides better asthma control than inhaled fluticasone or budesonide alone in patients with moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 387S.
44. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Montelukast confers complimentary non-steroid anti-inflammatory activity in asthmatics receiving fluticasone alone and fluticasone/salmeterol combination. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl 2): S146.
45. Currie GP, Stenback S, Lipworth B. Dissociation in effects of fluticasone but not fluticasone/salmeterol on lung function and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 385S.
46. Dahl OR, Chuchalin A, Lindberg A, Jones M, Aggarwal K, Gor D. EXCEL regular maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) reduces exacerbations more effectively than the formeterol/budesonide combination (FBC). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 309S.
47. Dahl R, Chuchalin A, Ringdal N, Gor D, Jones M. Salmeterol/fluticasone (SFC) reduces moderate/severe exacerbations more effectively than formoterol/budesonide 9FBC) with sustained maintenance therapy EXCEL [F68]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
48. Dal Negro RW, Micheletto C, Tognella S, Trevisan F, Pomari C. Is the sequence of salmeterol (SM) and fluticasone p. (FP) dry powder inhalation crucial in persistent mild asthma? *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 45S.
49. Davis EA, Bowers B, Pepsin P, Kalberg C, Dorinsky P. The impact of fluticasone propionate/salmeterol combination product compared to oral montelukast on asthma related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A506.
50. Dechun L, Wang D, Venge P, Dahl R, Faurschou P, Jeffrey P. Comparison of the antiinflammatory effects of inhaled fluticasone propionate and salmeterol in asthma: a

placebo-controlled crossover study of bronchial biopsies. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 444S.

51. Dente FL, Scuotri L, Bacci E, Di Franco A, Giannini D, Taccola M et al. Effects of combined treatment, fluticasone plus salmeterol, on allergen-induced asthmatic responses. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

52. Dente FL, Scuotri L, Bacci E, Di Franco A, Giannini D, Taccola M et al. Effects of combined treatment (fluticasone plus salmeterol) on allergen-induced asthma responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A419.

53. Dente FL, Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Carnevali S, Cianchetti S et al. Combined treatment with fluticasone plus salmeterol protects against allergen induced asthmatic responses and subsequent increase in sputum eosinophils. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 189S.

54. Dorinsky P, Kalberg C, Emmett A, Rickard K. Sustained protection against activity-induced bronchospasm (AIB) during chronic treatment with the fluticasone propionate/salmeterol combination (FSC). *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 308S.

55. Dorinsky P, Kerwin E, Schoaf L, Ellsworth A, Housse K. Effectiveness and safety of fluticasone propionate /salmeterol 250/50mcg administered once daily to patients with persistent asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 309S.

56. Dorinsky P, Schoaf L, House K, Ellsworth A. The efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg once daily compared with fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg twice daily [C77]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

57. Dorinsky P, Schoaf L, House K, VanderMeer A. The safety and effectiveness of of once daily administration of fluticasone propionate/salmeterol 250/50µg. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S117.

58. Dorinsky P, Stauffer J, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman B, Sutton L. "Stepping down" from fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg diskus results in loss of asthma control regardless of baseline asthma severity [J95]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

59. Dorinsky P, Yancey S, Reilly D, Stauffer J, Edwards L, Sutton L. Control of airway inflammation is maintained in asthma patients following a reduction in ICS dose with fluticasone propionate /salmeterol (FSC) compared with higher dose fluticasone propionate (FP) alone. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 308S.
60. Dorinsky PM, Crim C, Yancey S, Edwards L, Rickard K. First line therapy with fluticasone propionate/salmeterol combination product provides superior asthma control versus montelukast or fluticasone propionate alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S252.
61. Dorinsky PM, Stauffer J, Waitkus Edwards K, Yancey S, Prillaman BA, Sutton L. "Stepping down" from fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg Diskus results in loss of asthma control: lack of effect of ethnic origin. *Chest* 2004; 126(4 Suppl): 758S.
62. Dorinsky PM, Yancey SW, Reilly D, Edwards L. The effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg Diskus (FSC) as an inhaled corticosteroid-sparing agent: effect of baseline asthma severity. *Chest* 2003; 124(4): 87S-88S.
63. Dorinsky PM, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Edwards L. Clinical markers of worsening asthma with the fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg Diskus (FSC) vs fluticasone propionate (FP) 250 mcg alone in patients requiring FP 250 mcg bid for asthma stability. *Chest* 2003; 124(4): 88S.
64. Duong M, Watson R, Obminski G, Strinich T, Killian K, Gauvreau G et al. A comparison between single dose symbicort and its mono-components, formoterol and budesonide on airway responses following allergen inhalation [G60]. American Thoracic Society 102nd International Conference; 19.-24.05.2006; San Diego, USA
65. D'Urzo A, Vogelmeier C, Jaspal M, Merino JM, Boulet S. Symbicort (budesonide/formeterol) for both maintenance and relief reduces the exacerbation burden compared with titration of seretide (salmeterol/fluticasone) in patients with asthma, a real life study [G24]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
66. Edin HM, Lang ML, Vandermeer AK, House KW, Shah TP. Fluticasone propionate/salmeterol diskus combination product improves asthma-related quality of life compared with individual components in asthma patients symptomatic on  $\beta_2$  agonists alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S241.
67. Edwards T, Gross G, Mitchell D, Chervinsky P, Woodring A, Baitinger L et al. The salmeterol xinafoate/fluticasone propionate dry powder combination product via diskus inhaler improves asthma control compared to salmeterol xinafoate or fluticasone propionate dry powder alone. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A414.

68. Eliraz A, Fritscher CC, Perez CMR, Boonsawat W, Nang AN, Bardin P et al. Symbicort (budesonide/formoterol) achieves more rapid control of asthma than fluticasone in patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.
69. Emeryk A, Bracamonte T, Schauer U, Balsara S, Athisegaran R. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate (50/100mcg/day) delivered via the Diskus and MDi in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 311S.
70. Ericsson K, Bantje TA, Huber H, Borg S. Symbicort Turbuhaler is more cost effective than fluticasone Diskus in the treatment of asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
71. Ericsson K, Rosenhall L, Borg S, Andersson F. Lower healthcare costs with symbicort Turbuhaler in the treatment of asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
72. Faurschou P, Dahl R, Jeffery P, Venge P, Egerod I. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluticasone and salmeterol in asthma: a placebo controlled, double blind, cross-over study with bronchoscopy, bronchial methacholine provocation and lavage. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 243S.
73. Feschenko YI, Yashyna LA, Polyanska MA, Gymenuk GL, Sidun GC, Klochko LT. Improvement of asthma control with the use of combined medicine salmeterol + fluticasone (two-in-one) [P2-16]. XVIII World Allergy Organization Congress; 07.-12.09.2003; Vancouver, Kanada.
74. Fitzgerald JM, Boulet LP, Follows R. Improved control of symptoms, exacerbations and quality of life with stable dose treatment with salmeterol/fluticasone (SFC) compared with adjustable maintenance dosing with formoterol/budesonide [A289]. XIX World Allergy Organization Congress; 26.06.-01.07.2005; München, Deutschland.
75. Fitzgerald M, Boulet LP, Pieters WR. Improved control of symptoms and exacerbations with stable dose treatment with salmeterol/fluticasone propionate (SFC) compared with adjustable maintenance dosing with formoterol/budesonide (FBC) [A2765]. 15th European Respiratory Society Annual Congress; 17.-21.09.2005; Kopenhagen, Dänemark.
76. Fueki N, Fueki M, Makino S, Takemoto Y, Yasuda K, Nishioka Y et al. The pharmacokinetics and pharmaco-dynamics of salmeterol/fluticasone propionate via diskus, in Japanese and Caucasian asthma patients. 4th Triennial World Asthma Meeting; 16.-19.02.2004; Bangkok, Thailand.
77. Geppe NA, Karpushkina AV, Kolossova NG, Yarovaya EB. The effects of fluticasone propionate/salmeterole 50/100 µg bid in children with asthma versus beclometasone

propionate 200 µg BD and fluticasone propionate 100 µg bid dry powder inhalers. Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 378S.

78. Giannini D, Tonelli M, Di Franco A, Bacci E, Conti I, Dente FL et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol + fluticasone combination (50/250 µg) on allergen challenge in mild untreated asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(8 Suppl): A566.

79. Giannini D, Tonelli M, Di Franco A, Bacci E, Dente FL, Taccola M et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol+fluticasone combination (50/250mcg) on allergen challenge in mild untreated asthmatics. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 388S.

80. Gzycki MJ, Venge P, Dahl R, Jeffery PK. Comparison of the effects of six weeks treatment with fluticasone or salmeterol on the late phase response (LPR) in mild asthma: a bronchial biopsy study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(3 Suppl): A203.

81. Goryachkina L, Boonsawat W, Millns H, Balsara S. Seretide/advair 50/100 mcg once daily is effective in patients with mild asthma [J80]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

82. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Pavord ID. A placebo controlled comparison of formoterol, montelukast or higher dose of inhaled budesonide in subjects with symptomatic asthma despite treatment with low dose inhaled budesonide [H82]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

83. Gross G, Woodring A, Prillaman B, House K, Shah T. Efficacy and safety of the salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) dry powder combination inhaler in patients with asthma. Eur Respir J 1998; 12(Suppl 28): 156S.

84. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg P, Karjalainen J, Ylä-Outinen H, Zetterström O et al. As-needed treatment with a β<sub>2</sub>-agonist or a β<sub>2</sub>-agonist/ corticosteroid combination in mild intermittent asthma (SOMA). Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 252S.

85. Haggart K, Fardon TC, Lee DKC, Lipworth BJ. Stepping down inhaled steroids in severe asthma with long acting bronchodilators: utilising effort dependent and independent measures of pulmonary function. Thorax 2004; 59(Suppl 2): 72.

86. Haughney J, Buhl R. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol (symbicort) is as well tolerated as fixed dosing: data from over 10,000 asthma patients [J91]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

87. Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol combination rapidly improves and maintains quality of life in asthma patients. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 41S.

88. Hendeles L, Erb TA, Bird S, Hustard CM, Edelman JM. Post-exercise response to albuterol after addition of montelukast or salmeterol to inhaled fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S34.
89. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD, Sygehus S. Short term growth and collagen turnover in asthmatics treated inhaled formoterol and budesonide [P364]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
90. Hoffman HJ, Nielsen LP, Blumberga G, Dahl R. Decrease in T cell subset ratio MT1/MT2 during steroid reduction of asthmatic patients [A211]. XIX World Allergy Organization Congress; 26.06.-01.07.2005; München, Deutschland.
91. Holt S, Ryder-Lewis S, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. The use of novel fixed and adjustable dose symbicort self-management plans in asthma [C11]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
92. House K, Dorinsky PM, Stauffer J, Schoaf L, Ellsworth A. The safety of fluticasone propionate/salmeterol Diskus in pediatric patients ages 4 -11 with asthma. *Chest* 2004; 126(4 Suppl): 911S.
93. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. 4-month adjustable or fixed maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler reduces symptoms severity. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 41S.
94. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Managed adjustable dosing of budesonide/formoterol combination provides equivalent asthma control to fixed dosing at a lower overall dose. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 396S.
95. Ind P, Haughney J, Rosen JP, Kennelly J. Managed adjustable dosing of budesonide/formoterol combination is similarly well tolerated to fixed dose. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 42S.
96. Ind PW, Dal Negro R, Fletcher CP, Browning DC, James MH. Inhaled salmeterol and fluticasone propionate therapy in moderate adult asthma. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 1S.
97. Ind PW, Dal NR, Colman N, Fletcher CP, Browning DC, James MH. Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma I: lung function and symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A416.
98. Ind PW, Price D, Haughney J, Rosen JP. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler (symbicort) provides similarly effective treatment of asthma compared with fixed dosing but at a lower overall dose [C38]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

99. Isabelle P, Bjamer D, Neuparth N, Desfougeres JL. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination 50/100µg bd via two different powder devices in children. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
100. Jarjour N, Laviolette M, Moore W, Dorinsky P, Yancey S, Wilson S et al. Control of airway inflammation and remodeling is preserved during a 60% reduction in ICS dose with fluticasone propionate/salmeterol (FSC): comparison with higher dose fluticasone propionate (FP) alone [K81]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
101. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Symbicort Turbuhaler offers an effective and well tolerated treatment for patients with moderate to severe asthma [C37]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
102. Johansson G, Larsson P, Andreasson E. Maintenance plus as needed budesonide/formoterol is cost effective compared with dose titrated salmeterol/fluticasone [Abstract]. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 50S.
103. Johansson G, McIvor RA, Purello D'Ambrosio F, Gratziou C, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination dry powder inhaler (50/100 mcg bid) is more effective than budesonide (400 mcg bid) in mild to moderate asthma. Eur Respir J 1998; 12(Suppl 29): 20S.
104. Joshi J, Jagannath K, Chhabra S, Rajan S, Gogtay J, Po CJ et al. Salmeterol/fluticasone combination product (SFC) provides better asthma control compared to high dose fluticasone (FP) in symptomatic patients with asthma. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 430S.
105. Kaik G, Kottakis I, Anagnostopoulou O, Sichletidis L, Bachlitzanakis N, D'Amato M et al. Sequential flexible therapy with formoterol (Foradil) plus budesonide (Miflonide) versus a fixed combination of salmeterol and fluticasone (Seretide) in asthma self-management. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 388S.
106. Kardos P, Brüggjenjürgen B, Baare A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. The ATACO study: adjustable maintenance therapy with budesonide and formoterol in a single inhaler. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 41S.
107. Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Brüggjenjürgen B, Willich SN, Baare A et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler maintains improvement in health-related quality of life at a lower drug load than fixed dosing: the ATACO study Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 258S.

108. Kawai M, Takemoto Y, Hashimoto K, Aoyagi N, Nishioka Y, Stone L et al. Equivalence of salmeterol (S)/fluticasone propionate (FP) combination with S and FP from separate inhalers as determined by sGaw in Japanese and Caucasian asthmatics. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 125S.
109. Keonig S, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillman B, Dorinsky P. Loss of asthma control when patients receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus are "stepped-down" to fluticasone propionate, salmeterol or montelukast alone. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S94.
110. Kips JC, O'Connor BJ, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. Low dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma therapy: effects on markers of airway inflammation. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 1S.
111. Knobil K, Kalberg C, Emmett A, Rickard K. Adding salmeterol is more effective than increasing the dose of fluticasone for patients with asthma who are symptomatic on low dose fluticasone. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 19S.
112. Koopmans JG, Lutter R, Jansen HM, Van der Zee JS. The effect of fluticasone plus salmeterol on allergen induced bronchial inflammation in asthmatic patients: a long term RCT. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 125S.
113. Kotaniemi J, Tilling B, Oien T. A double blind, randomised, parallel group study over 12 weeks comparing seretide (50/100µg bd diskus) versus flixotide? (250µg bd diskus) as first-line regular asthma treatment for steroid-naive adult patients [C42]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
114. Kuna P, Laloo U, Bateman ED, Buhl R. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly improves lung function in adult patients with mild or moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 387S.
115. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) is more effective than increasing the dose of inhaled corticosteroid in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A863.
116. Lara Perez EA. Improvement of the asthma in children using salmeterol and fluticasone (Seretide) in inhaled combination [A861]. XIX World Allergy Organization Congress; 26.06.-01.07.2005; München, Deutschland.
117. Lee DKC, Currie GP, Cockburn WJ, Lipworth BJ. Budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combination inhalers delay immediate albuterol recovery following acute bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl 2): S202.

118. Lee DKC, Currie GP, Cockburtn WJ, Lipworth BJ. Comparison of budesonide/formoterol versus fluticasone/salmeterol combination inhalers in moderate persistent asthma [613]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
119. Leibman C, Pathak D, Bowers B, Dorinsky PM, Pepsin P, Kalberg C et al. Cost effectiveness analysis of fluticasone propionate/salmeterol combination versus montelukast in the treatment of adults with asthma [Abstract]. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(1 Suppl 1): S185.
120. Leibman C, Stanford R, Emmett A, Dorinsky P, Rickard K. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination versus fluticasone + montelukast in the treatment of persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(8 Suppl): B4.
121. Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH et al. Benefits of adjustable vs fixed maintenance dosing of budesonide/formoterol: a Swiss study in asthma. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 258S.
122. Lindqvist A, Karjalainen EM, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Pulkkinen M et al. Salmeterol (SLM), fluticasone propionate (FP) or disodium cromoglycate (DSCG) in the treatment of newly diagnosed asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5 Suppl): A586.
123. Lindqvist AE, Karjalainen EM, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Pulkkinen M et al. Salmeterol (sim), fluticasone propionate (fp) or disodium cromoglycate (dscg) in the treatment of newly diagnosed asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
124. Loukides S, Papageorgiou M, Karokis A, Zervas E, Christodouloupoulou A, Papageorgiou N et al. Single inhaler therapy (SiT) with budesonide/formoterol (BUD/FM) is effective in asthma control. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 124S.
125. Lundbäck B, Price MJ, Thwaites RM, Karia N, James MH, Nyth A. The cost effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product and budesonide in asthma [P2457]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
126. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Linberg A, Richards DH et al. Stable dosing with salmeterol/fluticasone propionate combination ensures long-term asthma control, including airway hyperresponsiveness. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 429S.
127. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Lindberg A, James MH. Long term clinical management with salmeterol/fluticasone propionate combination, fluticasone propionate and sameterol in a 'real life' study. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 236S.

128. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Lindberg A, Petavy F et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination improves airway hyperresponsiveness and clinical outcomes compared with fluticasone or salmeterol alone in mild to moderate asthma [C28]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
129. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Petavy F, James MH. Airway hyperresponsiveness and treatment effectiveness during a one year study of the combination of salmeterol and fluticasone propionate (FP) compared with FP and salmeterol alone in mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 386S.
130. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Lindberg A, Larsson LG, James MH. Treatment effectiveness and exacerbations during one year with seretide compared to fluticasone propionate and salmeterol in mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 176S.
131. Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson AC, Larsson LG, Petavy F et al. Better asthma control during a three-year real life study with salmeterol/fluticasone proionate compared with fluticasone propionate or salmeterol alone in mild to moderate asthma [J96]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
132. Martin AA, Whitehead PJ, McCarthy TP. Asthma costs with salmeterol/fluticasone combination 50/250mcg bd compared to budesonide 800mcg bd plus formoterol 12mcg bd [C43]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
133. Massanari M, Kianifard F, Maykut R, Zeldin R, Hedgecock S, Reisner C et al. Omalizumab reduced need for steroid bursts and improved treatment effectiveness in asthmatics on inhaled salmeterol and fluticasone combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl 1): S10.
134. Massanari M, Zeldin R, Maykut R, Kianifard F, Geba G. Omalizumab improves lung function and treatment effectiveness in patients with moderate-severe asthma receiving fluticasone 500mcg/salmeterol 50mcg [L65]. American Thoracic Society 102nd International Conference; 19.-24.05.2006; San Diego, USA
135. McCarthy TP, Edin HM, House K, Vandermeer AK. Salmeterol/fluticasone 50/100 (SFC) dry powder (DPI) provides improved control and quality of life in patients symptomatic on inhaled corticosteroids (ICS). *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 47S.
136. McCarthy TP, Edin HM, House K, Vandermeer AK, Scott C. Low dose salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) via metered dose inhaler (MDI)

improves asthma control and quality of life in patients not well controlled on inhaled steroids (ICS). *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 47S.

137. McCarthy TP, Woodcock AA, Pavord ID, Allen DJ, Parker D, Rice L. A comparison of the anti-inflammatory and clinical effects of salmeterol 25mcg/fluticasone propionate 50mcg combination (SFC 50) with fluticasone propionate (FP) plus montelukast (M) in patients with mild to moderate asthma [H89]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA

138. Miraglia del Giudice M, Capristo M, Amelio R, Rocco A, Fusco N, Brunese FP. Combined fluticasone propionate/salmeterol (diskus) vs fluticasone propionate (Diskus) in the control of persistent asthma in children [D78]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA

139. Molimard M, Le Gros V, Bourdeix I. Efficacy of formoterol and beclomethasone dry powder capsules in asthmatic patients sub-optimally controlled with the fixed combination formoterol-budesonide (ALLIANCE study). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 261S.

140. Moretti A, Canonica GW, Sanguinetti CM, Mangrella M, Stabilini M. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol controls asthma symptom severity and maintains lung function with a lower overall dose than fixed dosing: results of an Italian study. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 259S.

141. Morice AH, Hochmuth L, Puterman A, Arheden L, Beckman O. Comparable safety of a novel budesonide/formoterol pMDI versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl 1): S3.

142. Morice AH, Osmanliev D, Arheden L, Beckman O. Therapeutic equivalence of a novel budesonide/formoterol pMDI versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl 1): S2.

143. Nathan R, Mitchell D, Condemi J, Heller A, Schoaf L, Herrie M et al. Cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA MDI in adolescent and adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A863.

144. Nathan R, Woodring A, Baitinger L, Prillaman B, Faris M, House K et al. The salmeterol/fluticasone propionate diskus combination decreases the incidence of exacerbations compared to treatment with salmeterol or fluticasone propionate alone. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 123S.

145. Nathan RA, Kalberg C, Jones S, Emmett A, Rickard K, Dorinsky PM. Effect of fluticasone propionate/salmeterol combination product on activity induced bronchospasm in

patients with persistent asthma [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S236.

146. Nathan RA, Mitchell D, Condemi J, Heller A, Schoaf L, Herrle M et al. Cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis safety of fluticasone propionate/salmeterol hfa mdi in adolescent and adult patients with asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

147. Nathan RA, Philpot E, Faris M, Prillaman B, Yancey S, Dorinsky P. In patients taking fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus for asthma, the addition of fluticasone propionate nasal spray 200µg QD to treat concomitant allergic rhinitis has a safety profile comparable to the addition of montelukast 10mg QD or placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S202.

148. Nelson H, Chervinsky P, Greos L, Pelskow W, Baitinger L, Scott C et al. The salmeterol/fluticasone propionate combination product improves asthma control compared with the individual products in asthmatics treated with prn short-acting beta2-agonists alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A196.

149. Nelson H, Stauffer J, Yancey S, Prillaman B, Sutton L, Dorinsky. In patients with both uncontrolled asthma and allergic rhinitis, montelukast added to fluticasone propionate/salmeterol provides no additional clinical improvements in overall asthma control regardless of baseline asthma severity [A49]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

150. Nelson HS, Yancey S, Waitkus-Edwards K, Prillaman B, Philpot E, Dorinsky P. In patients taking fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus for asthma, fluticasone propionate nasal spray 200µg QD is superior to montelukast 10mg QD in the treatment of allergic rhinitis in patients with coexistent allergic rhinitis: implication for the one airway hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S200.

151. Nowak D, Volmer T, Trautmann M, Tews JT. Salmeterol/fluticasone propionate combination (50/250 µg) twice daily provides better outcomes than alternative asthma therapies: results of the German 'real life' study. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 126S.

152. O'Byrne P, Barnes P, Rodriguez Roisin R, Runnerstrom E, Standstrom T, Svensson K et al. Low dose inhaled budesonide with and without formoterol in steroid free patients with mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A862.

153. O'Byrne PM, Godard P, Pistolesi M, Ekström T. Single inhaler therapy with budesonide/formoterol improves asthma control compared with fixed dosing with budesonide/formoterol or a higher dose of budesonide alone [J93]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

154. O'Connor TM, Kelly MM, Leigh R, Otis J, Gauvreau GM, Gauldie J et al. Anti-inflammatory effects of inhaled budesonide combined with formoterol after allergen challenge in subjects with atopic asthma [G35]. American Thoracic Society 102nd International Conference; 19.-24.05.2006; San Diego, USA
155. Oien T, Tilling B, Kotaniemi J. 12 weeks comparing salmeterol/fluticasone propionate (SFC, 50/100 microg b.d. diskus) versus fluticasone propionate (FP, 250 microg b.i.diskus) as first-line regular asthma treatment. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 236S.
156. Olsson P, Ställberg B, Ekström T, Lindarck N, Jörgensen LA. Adjustable maintenance treatment of asthma with budesonide and formoterol in a single inhaler. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 397S.
157. Oppenheimer J, Stauffer J, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman B, Sutton L et al. "Stepping down" from fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg diskus results in loss of asthma control [J94]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
158. Overbeck SE, Mulder PGH, Baelemans SMI, Hoogsteden HC, Prins JB. Comparison of budesonide plus formoterol with budesonide alone on airway inflammation in mild asthmatics [C36]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
159. Ozkaya O, Turktas I, Cengizlier R. Low dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in children with bronchial asthma [P365]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
160. Paulwels R, Smiltena I, Bagdonas A, Eliraz E, Firth R. Seretide 50/100 once daily is more effective than budesonide 400 mcg once daily in mild asthma [J81]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
161. Pauwels R, Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T et al. Can total control of asthma be achieved? The results of the GOAL study. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(2 Suppl 1): S276.
162. Pauwels R, Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T et al. Aiming for total control of asthma reduces the risk of exacerbations: a comparison of salmeterol/fluticasone propionate vs fluticasone propionate alone [J87]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
163. Perlman DS, Kent E, Lanz MJ, Peden D, Baitinger L, Herrle M et al. Fluticasone propionate/salmeterol hfa mdi has a rapid onset of effect in asthmatics treated with short or long-acting beta2-agonists ba or inhaled corticosteroids ics. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

164. Pieters W, Ringdal N, Aubier M, Chapman KR, Huskisson SC. A new inhaler combination containing salmeterol and fluticasone propionate is well-tolerated in longterm use. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 20S.
165. Pieters WR, Sondhi S, Price MJ, Thwaites RM, Nyth A. The cost effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate 50/500 microgramm combination inhaler versus fluticasone propionate 500 microgramm in patients with chronic asthma. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 370S.
166. Pieters WR, Wilson KK, Smith HCE, Tamminga JJ. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination product and fluticasone propionate/montelukast in asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
167. Pistolesi M, Godard P, Albers R, Ekström T. Budesonide/formoterol single inhaler therapy (SiT) provides superior asthma control compared with fixed dose (FD) budesonide or budesonide/formoterol in patients with severe persistent asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 509S.
168. Pohl W, Vetter N, Zwick H, Hrubos W. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing (AMD) improves health related quality of life (HRQL) compared with high dose budesonide (AMD). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 311S.
169. Pohunek P, Kuna P, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 379S.
170. Polos PG. Montelukast or salmeterol added to fluticasone in uncontrolled asthma: a subgroup analysis of the IMPACT study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S126.
171. Postolache P, Petrescu O. Evaluation of therapeutical effects of salmeterol and fluticasone propionate in asthma using quality of life questionnaire of Juniper and Guyatt. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 155S.
172. Postolache PA, Petrescu OP. Quality of life questionnaire and indirect provocation test as measure of therapeutical effects of fluticasone and salmeterol in asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 287S.
173. Price D, Haughney J, Rosen JP, Morrison K. Switching to symbicort from beclomethasone dipropionate (BDP) with or without salmeterol significantly improved symptom severity in patients with moderate asthma [C40]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA

174. Price D, Williams A, Yoxall S, Gauthier A. Quality of life of stable dose treatment with salmeterol/fluticasone (SFC) compared with adjustable maintenance dosing (AMD) with formoterol/budesonide (FBC). *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 252S.
175. Price MJ, Sondhi S, Yan S, Nyth A, House K. Salmeterol/fluticasone propionate combination inhaler is more cost effective than fluticasone propionate in patients with asthma [P2459]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
176. Rance L, Musin L. Asthma management costs in Canada are lower with combination fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg bid) in as single inhaler than with budesonide 800mcg bid plus eformoterol 12 mcg bid via seperate inhalers. *Chest* 2002; 122(4): 6S.
177. Reese PR, Mahajan P, Woodring A. Salmeterol/fluticasone propionate combination product improves quality of life in asthma patients. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 35S.
178. Renzi PM, Frassen E, Stat P, Watson EG. Salmeterol/fluticasone propionate diskus (ADVAIR) 50/100mcg bid improves asthma outcomes compared with fluticasone propionate (FLOVENT) diskus 100mcg bid when used as initial maintenance treatment in adult and adolescent subjects with symptomatic persistent asthma [F65]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
179. Ringdal N, Chapman KR, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Asthma control with salmeterol and fluticasone propionate (50/500µg) given twice daily in a single combination Diskus (Accuhaler) inhaler compared to salmeterol 50 µg and fluticasone propionate 250 µg given twice daily via two separate Diskus inhalers. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 36S.
180. Ringdal N, Chovan L, Chuchalin AG, Whitehead PJ. Advair Seretide (250µg/50µg bid) shows exacerbation benefit over budesonide 800µg + formoterol 12µg in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A866.
181. Ringdal N, Chuchalin AG, Chovan L, Whitehead PJ. A comparison of advair/seretide (salmeterol 50 µg/fluticasone propionate 250 µg bid) with formoterol 12 µg + budesonide 800 µg bid in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A196.
182. Ringdal N, Weber HH, Eliraz A, Pruzinec P, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100mcg bid is more effective than the combination of fluticasone propionate 100mcg bid plus montelukast 10mg once daily. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
183. Ringdal NR, Chovan L, Chuchalin AG, Whitehead PJ. Advair Seretide (250/50µg bid) shows exacerbation benefit over budesonide plus formoterol bid in moderate-severe asthma. Annual Thoracic Society 97th International Conference; San Francisco CA 2001: D31.

184. Rodriguez JM, Sondhi S. Economic evaluation of salmeterol/fluticasone propionate combination vs budesonide/formoterol in Spain. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 356S.
185. Rojas RA, Paluga I, Goldfrad CH, Duggan MT. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50ug BD is significantly superior to fluticasone propionate 250ug BD as initial maintenance therapy in moderate asthma [G14]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
186. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Callréus T et al. Symbicort is as effective and well tolerated as budesonide and formoterol delivered via separate inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.
187. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PB. Budesonide and formoterol in a single inhaler is safe and effective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 159S.
188. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PB. Symbicort (budesonide/eformoterol in a single inhaler) is safe and effective in the treatment of asthma. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
189. Rosenhall L, Stahl E, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PBF. Health-related quality of life and asthma control in patients using symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler). American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
190. Rosenhall L, Stahl E, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PB. Health-related quality of life and asthma control in patients treated with budesonide and formoterol in a single inhaler. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 46S.
191. Rosenthal RR, Blake K, Streck M, Lange M, House KW, Vandermeer K et al. Fluticasone propionate/salmeterol Diskus combination product provides superior asthma control compared with fluticasone propionate and salmeterol alone in patients previously receiving PRN short-acting beta2-agonists alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S245.
192. Sahn S, Yancey S, Reilly D, Edwards L, Rickard K, Dorinsky P. The fluticasone propionate/salmeterol (FSC) combination product 100/50 mcg BID is steroid sparing in patients who require FP250 mcg bid for asthma stability [P417]. *Chest* 2002: 68th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians; 02.-07.11.2002; San Diego, USA 2002.
193. Sahu GN, Mania RN, Panigrahi MK, Ninan M. Comparison of inhaled salmeterol and budesonide with salmeterol and fluticasone propionate in patients with moderate to severe asthma. *Indian Journal of Allergy Asthma and Immunology* 2004; 18(2): 100-101.

194. Sanguinetti CM, Canonica GW, Moretti AM, Mangrella M. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower than average dose than fixed dosing: results of a study in Italy. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 411S.
195. Schauer U, Bracamonte T, Emeryk A, Balsara S, Athisegaran R. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100mcg b.i.d. delivered via Diskus<sup>®</sup> or CFC-free metered dose Inhaler (MDI) in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 311S.
196. Schoaf L, Emmett A, House K, Matthews T, Dorinsky P. Treatment response to fluticasone propionate / salmeterol combination product in three ethnic groups. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(8 Suppl): A568.
197. Schreurs A, Van Helmond HLM, Schijen LPM, Greefhorst LPM, Mulder PGH. A multi-centre doubleblind randomised study examining the clinical outcome of treatment of the first asthma exacerbation with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination product versus prednisolone. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 287S.
198. Schreurs AJ, Van Noord JA, Mulder PG. Fluticasone propionate (FP) and salmeterol xinafoate (SLM) in patients with mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 19S.
199. Scott C, Wu W, Ellsworth A, Crim C. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol DISKUS and fluticasone propionate DISKUS and HFA in children. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 161S.
200. Sears MR, McIvor A, Becker A, Fitzgerald M, Boulet LP, Ernst P et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing effectively improves asthma symptom severity: a multicentre Canadian study. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 258S.
201. Sovani MP, Whale CI, Osborne J, Cooper S, Mortimer K, Harrison TW. The effect of providing a single inhaler containing formoterol and budesonide to be used once daily and as required on inhaled budesonide use and asthma control in poorly compliant patients. *Thorax* 2004; 59(Suppl 2): 11.
202. Ställberg B, Olsson P, Ekström T, Lindark N. Fewer asthma patients experience exacerbations with budesonide/formoterol in a single inhaler using adjustable versus fixed dosing. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 438S.
203. Stanford R, Dorinsky P, Crim C, Yancey S, Edwards L, Rickard K. Reduction in asthma related exacerbations and exacerbation related costs during initial maintenance therapy with fluticasone propionate/salmeterol combination product versus montelukast or fluticasone propionate alone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S143.

204. Stanford RH, Borker R, Dorinsky P, Pepsin P, Kalberg C, Emmett A et al. The costs and efficacy of fluticasone propionate/salmeterol combination versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma [P422]. Chest 2002: 68th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians; 02.-07.11.2002; San Diego, USA 2002.
205. Stelmach I, Grzelewski T, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial on the effect of treatment with montelukast, budesonide, montelukast with budesonide, formoterol with budesonide on lung function and clinical symptoms in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(2 Suppl): S151.
206. Strand AM. Initiation of treatment with the salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination product is better than inhaled steroid alone (FP) in asthmatic patients symptomatic on short-acting bronchodilator alone. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 410S.
207. Sue-Chu M, Wallin A, Wilson S, Ward J, Sandstrom T, Djukanovic R et al. Bronchial biopsy study in asthmatics treated with low and high dose fluticasone propionate (FP) compared to low dose FP combined with salmeterol. Eur Respir J 1999; 14(Suppl 30): 124S.
208. Syamsi L, Yunus F, Wiyono WH, Mangunegord H, Jusuf A, Prasetyo S. Effectivity of combination inhaled salmeterol/flutikason 2 times 50/250 µg/day compared flutikason 2 times 500 µg/day in moderate asthma persistent. Respirology 2004; 9(Suppl 3): A91.
209. Tal A, Simon G, Vermeulen JH. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) is effective and well tolerated in children with asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
210. Teper AM, Zaragoza SM, Lubovich S, Rodriguez VA, Venalago C, Kofman CD et al. Effect of fluticasone propionate (FP) with or without salmeterol (S) on bronchial reactivity (BR) in children with mild to moderate persistent asthma [A5]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
211. Van der Woude HJ, Winter TH, Boorsma M, Bergqvist PB, Aalbers R. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) provides rapid relief of methacholine-induced bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5 Suppl): A864.
212. Van der Woude HJ, Winter TH, Boorsma M, Bergqvist PBF, Aalbers A. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) provides rapid relief on methacholine-induced bronchoconstriction. Annual Thoracic Society 97th International Conference 2001: D31.
213. Venge P, Dahl R, Faurshou P, Jeffery P. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluticasone propionate and salmeterol in asthma: eosinophil luminal accumulation and mediator release. Eur Respir J 1997; 10(Suppl 25): 445S.

214. Vermeulen JH, Simon G, Tal A. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves lung function in asthmatic children aged 4-17 years. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
215. Vogelmeier C, D'Urzo A. Maintenance plus as-needed budesonide/formoterol vs salmeterol/fluticasone in a real-life setting. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 430S.
216. Vogelmeier C, D'Urzo A, Jaspal M, Merino JM, Johansson G, Boulet S. Symbicort for both maintenance and relief reduces exacerbations compared with a titration of Seretide (Advair) in patients with asthma: a real life study [F67]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
217. Wang C, Lin K, Sun K, Cheng X, Wang J, Zhao Z et al. Relationship between the levels of asthma control and airway inflammation impacting of combination therapy on salmeterol/fluticasone propionate. *Respirology* 2005; 10(Suppl 3): A195.
218. Ward C, Bao XH, Bish R, Li X, Orsida B, Bamford T et al. Effect of supplementary inhaled fluticasone propionate (FP) salmeterol and placebo therapy on BAL lymphocyte activation in asthmatics on low dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 155S.
219. Welte T, Aalbers R, Naya I. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing (B/F AMD) reduces the burden of asthma more effectively than fixed dosing (FD) with B/F or salmeterol/fluticasone (S/FL). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 508S.
220. Wilson SJ, Ward JA, Djukanovic R, Wallin A, Sue Chu M, Sandstrom T et al. Effects of high and low dose inhaled fluticasone propionate (FP) compared to low dose FP combined with salmeterol (SAL) on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A196.
221. Wrońska J, Chazan R, Safianowska A, Mazurek J, Grubek-Jaworska H. The effect of two month's treatment with fluticasone (F) at a dose of 500 mg per day versus fluticasone at a dose of 250 mg per day plus salmeterol (S) 100 mg per day in patients with moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 302S.
222. Zetterström O, Buhl R, Mellem H. Efficacy and safety of symbicort budesonide and formoterol in a single inhaler in adults with asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
223. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. Efficacy and safety of a new single inhaler product containing both budesonide and formoterol in adult asthma. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 455S.

224. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. The new single inhaler product containing both budesonide/formoterol improves asthma control in adults. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 455S.

225. Zhaharov TV, Kamenov SS, Kamenov BA. Improvements in FEV and PEF were greater with salmeterol/fluticasone (S/F) than with beclamethasone dipropionate (BDP). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 379S.

**Anhang C-2: Aktualisierung der Fragestellungen aus A05-13 - Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, mit Ausschlussgrund****A05-13: Ausschluss wegen Verletzung von E2a oder E2b (Intervention)**

1. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(2): 139-147.
2. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 587-595.
3. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006.
4. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
5. Bouros D, Bachlitzanakis N, Kottakis J, Pfister P, Polychronopoulos V, Papadakis E et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 627-632.
6. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, Zetterström O, Karjalainen J, Yla-Outinen H et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 748-755.
7. Jonkers RE, Bantje TA, Aalbers R. Onset of relief of dyspnoea with budesonide/formoterol or salbutamol following methacholine-induced severe bronchoconstriction in adults with asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2006; 7: 141.
8. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs* 2006; 66(17): 2235-2254.
9. Masoli M, Williams M, Weatherall M, Beasley R. The 24 h duration of bronchodilator action of the budesonide/formoterol combination inhaler. *Respir Med* 2006; 100(1): 20-25.
10. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129(2): 246-256.

11. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1403-1418.

12. Stempel DA, O'Donnell JC, Meyer JW. Inhaled corticosteroids plus salmeterol or montelukast: effects on resource utilization and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 433-439.

#### **A05-13: Ausschluss wegen Verletzung von E3a oder E3b (Kontrollintervention)**

1. Adolfsson LE, Lundgren M, Tilling B, Jern S, Tyren C, Godwood A et al. Short-term safety and tolerability of double-dose salmeterol/fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Clin Drug Investig* 2005; 25(4): 231-241.

2. Aldington S, Williams M, Weatherall M, Beasley R. Duration of action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler administered in the evening: a randomized controlled trial in childhood asthma. *Respirology* 2006; 11(5): 638-642.

3. Allen-Ramey FC, Bukstein D, Luskin A, Sajjan SG, Markson LE. Administrative claims analysis of asthma-related health care utilization for patients who received inhaled corticosteroids with either montelukast or salmeterol as combination therapy. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(4): 310-321.

4. Alonso JF, Badiola C, Kielhorn A. Economic evaluation of salmeterol/fluticasone combination vs budesonide plus formoterol in Spain. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 49S.

5. Andersson F, Stahl E, Barnes PJ, Löfdahl CG, O'Byrne PM, Pauwels RA et al. Adding formoterol to budesonide in moderate asthma: health economic results from the FACET study. *Respir Med* 2001; 95(6): 505-512.

6. Andersson FL, Buhl R, Mellem H, Borg S, Hjelmgren J, Zetterström O. Symbicort Turbohaler is a cost-effective treatment in adult asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(Suppl 2): S245.

7. Angus RM, Reagon R, Cheesbrough A. Short-acting beta2-agonist and oral corticosteroid use in asthma patients prescribed either concurrent beclomethasone and long-acting beta2-agonist or salmeterol/fluticasone propionate combination. *Int J Clin Pract* 2005; 59(2): 156-162.

8. Ankerst J, Persson G, Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 33S.

9. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Cardiovascular effects of a high dose of the budesonide/formoterol single inhaler in asthmatic patients. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 54S.
10. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Tolerability of a high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16(3): 147-151.
11. Aziz I, Lipworth BJ. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and beta2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115(3): 623-628.
12. Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *Chest* 2000; 118(4): 1049-1058.
13. Balkrishnan R, Nelsen LM, Kulkarni AS, Pleasants RA, Whitmire JT, Schechter MS. Outcomes associated with initiation of different controller therapies in a Medicaid asthmatic population: a retrospective data analysis. *J Asthma* 2005; 42(1): 35-40.
14. Barnes PJ. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2001; 95(Suppl B): S12-S16.
15. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis M, Huber R, Eliraz A. Budesonide/formoterol in a single inhaler improves asthma control more effectively than a higher dose of fluticasone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 21S.
16. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis M, Huber R, Eliraz A et al. Symbicort (budesonide/eformoterol) turbobhaler controls asthma more effectively than fluticasone diskus. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
17. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis MG, Huber RM, Naya I et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003; 2(3): 275-281.
18. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-844.
19. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007; 29(1): 56-62.

20. Bateman ED, Clark TJH, Frith L, Bousquet J, Busse WW, Pedersen SE. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the goal study. *J Asthma* 2007; 44(8): 667-673.
21. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 563-570.
22. Bateman ED, Silins V, Bogolubov M. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate in combination (50/100 microg twice daily) when administered via a chlorofluorocarbon-free metered dose inhaler or dry powder inhaler to patients with mild-to-moderate asthma. *Respir Med* 2001; 95(2): 136-146.
23. Baumgarten C, Geldszus R, Behre U, Peslis N, Trautmann M. Initial treatment of symptomatic mild to moderate bronchial asthma with the salmeterol/fluticasone propionate (50/250 microg) combination product (SAS 40023). *Eur J Med Res* 2002; 7(1): 1-7.
24. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Wiewrodt R, Buhl R. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer festen Kombination von Salmeterol (50 mug)/Fluticason (250 mug) in einem einzigen Inhalationssystem (Diskus) bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2002; 56(2): 91-97.
25. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 899-904.
26. Bergmann KC, Lindemann L, Braun R, Steinkamp G. Salmeterol/fluticasone propionate (50/250 microg) combination is superior to double dose fluticasone (500 microg) for the treatment of symptomatic moderate asthma. *Swiss Medical Weekly* 2004; 134(3-4): 50-58.
27. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SGM, Folgering H, Van den Elshout FJJ, Van Weel C, Van Schayck CP. Inhaled corticosteroids, combined with long-acting beta2-agonists, improve the perception of bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 764-769.
28. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130(6): 1733-1743.
29. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). *Respir Med* 2000; 94(6): 612-621.

30. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327(7420): 891.
31. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, Edwards LD, Klotsman M, Anderson WH et al. Salmeterol response is not affected by beta2-adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 809-816.
32. Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K, Dorinsky P. Determining economic feasibility of fluticasone propionate-salmeterol vs montelukast in the treatment of persistent asthma using a net benefit approach and cost-effectiveness acceptability curves. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(2): 181-189.
33. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101(11): 2240-2247.
34. Bousquet J. Is asthma control achievable. *European Respiratory Review* 2004; 13(92): 102-104.
35. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(6): 723-727.
36. Bracamonte T, Schauer U, Emeryk A, Godwood A, Balsara S. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate combination delivered by the Diskus or pressurised metered-dose Inhaler in children with asthma. *Clin Drug Investig* 2005; 25(1): 1-11.
37. Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, Busse WW, Clark TJH, Pedersen SE et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy* 2006; 61(5): 531-536.
38. Bruce SA, Scherer YK. Maintenance and symptom relief with budesonide plus formoterol reduced severe asthma exacerbations. *Evid Based Nur* 2005; 8(3): 78.
39. Brüggenjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S et al. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7): 723-731.
40. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA. Improved and maintained asthma control with once-daily budesonide/formoterol single inhaler in mild-to-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 21S.

41. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA. Once daily symbicort (budesonide/eformoterol in a single inhaler) is effective in moderate-persistent asthma. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 62.
42. Buhl R, Creemers JPHM, Vondra V, Martelli NA, Naya IP, Ekström T. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respir Med* 2003; 97(4): 323-330.
43. Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer-Sabellek W, Brüggjenjurgen B, Willich SN et al. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1209-1220.
44. Busse W, Koenig SM, Oppenheimer J, Sahn SA, Yancey SW, Reilly D et al. Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 microg and salmeterol 50 microg administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 microg administered twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 57-65.
45. Calhoun WJ, Nelson HS, Nathan RA, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A et al. Comparison of fluticasone propionate-salmeterol combination therapy and montelukast in patients who are symptomatic on short-acting beta(2)-agonists alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 759-763.
46. Canonica GW, Castellani P, Cazzola M, Fabbri LM, Fogliani V, Mangrella M et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17(4): 239-247.
47. Capraz F, Kunter E, Cermik H, Ilvan A, Pocan S. The effect of inhaled budesonide and formoterol on bronchial remodeling and HRCT features in young asthmatics. *Lung* 2007; 185(2): 89-96.
48. Ceylan E, Gencer M, Aksoy S. Addition of formoterol or montelukast to low-dose budesonide: an efficacy comparison in short- and long-term asthma control. *Respiration* 2004; 71(6): 594-601.
49. Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(2): 136-140.
50. Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(4): 383-389.

51. Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, O'Brien CD, Mezzanotte WS. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. *Clin Ther* 2007; 29(5): 823-843.
52. Cowie RL, Boulet LP, Keith PK, Scott-Wilson CA, House KW, Dorinsky PM. Tolerability of a salmeterol xinafoate/fluticasone propionate hydrofluoroalkane metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a 52-week, open-label, stratified, parallel-group, multicenter study. *Clin Ther* 2007; 29(7): 1390-1402.
53. Currie GP, Bates CE, Lee DKC, Jackson CM, Lipworth BJ. Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(1): 11-15.
54. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1232-1238.
55. Currie GP, Stenback S, Lipworth BJ. Effects of fluticasone vs. fluticasone/salmeterol on airway calibre and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(1): 11-17.
56. Currie GP, Syme-Grant NJ, McFarlane LC, Carey FA, Lipworth BJ. Effects of low dose fluticasone/salmeterol combination on surrogate inflammatory markers in moderate persistent asthma. *Allergy* 2003; 58(7): 602-607.
57. Dempsey OJ, Wilson AM, Sims EJ, Mistry C, Lipworth BJ. Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *Chest* 2000; 117(4): 950-953.
58. Dente FL, Scuotri L, Bacci E, DeSanctis M, Di Franco A, Giannini D et al. Combined treatment with fluticasone plus salmeterol protects against allergen-induced asthmatic responses better than each drug alone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 349S.
59. Dorinsky P, Jones S, Kalberg C, Emmett A, Rickard K. Sustained protection against activity-induced bronchospasm (AIB) during chronic treatment with the fluticasone propionate/salmeterol combination (FSC). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A568.
60. Dorinsky P, Kalberg C, Pepsin P, Emmett A, Bowers B, Rickard K. The fluticasone/salmeterol combination product is superior to montelukast as first-line asthma control. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 263S.

61. Duong M, Gauvreau G, Watson R, Obminski G, Strinich T, Evans M et al. The effects of inhaled budesonide and formoterol in combination and alone when given directly after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2): 322-327.
62. Dupont L, Potvin E, Korn D, Lachman A, Dramaix M, Gusman J et al. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting beta2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(6): 863-869.
63. Edin HM, Payne E, Herrle MR, Schoaf L, Mather DB, Scott CA et al. Salmeterol/fluticasone propionate combination via HFA MDI improves quality of life in asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(Suppl 2): S246.
64. Edin HM, Prillaman B, Baitinger LA, House K, Shah TP. Improved ability to perform strenuous activities after treatment with fluticasone propionate-salmeterol combination. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A112.
65. Eliraz A, Fritscher CC, Perez CMR, Boonsawat W, Nang AN, Bardin P et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler quickly gains asthma control compared with fluticasone propionate in mild asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 48S.
66. Ericsson K, Bantje T, Huber R, Borg S, Anderson F. Cost-effectiveness of budesonide and formoterol in a single inhaler compared to fluticasone in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 157S.
67. Ericsson K, Bantje TA, Huber R, Borg S, Andersson F. Symbicort turbohaler is more effective than fluticasone diskus in the treatment of asthma. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
68. Ericsson K, Bantje TA, Huber RM, Borg S, Bateman ED. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100(4): 586-594.
69. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med* 2007; 101(6): 1218-1228.
70. Fardon TC, Lee DKC, Hodge MR, Lipworth BJ. Addition of fexofenadine to inhaled corticosteroid therapy to reduce inflammatory biomarkers in atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 259-265.
71. Feltis BN, Reid DW, Ward C, Walters EH. BAL eotaxin and IL-5 in asthma, and the effects of inhaled corticosteroid and beta2 agonist. *Respirology* 2004; 9(4): 507-513.

72. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120(2): 423-430.
73. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RMA. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005; 27(4): 393-406.
74. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10(8): 427-434.
75. FitzGerland JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB. Erratum: adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five month multicentre Canadian study (*Can Respir J* 2003;10(8): 427-434). *Can Respir J* 2004; 11(1): 20.
76. Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6): 929-935.
77. Friedman HS, Yawn BP. Resource utilization in asthma: combined fluticasone propionate/salmeterol compared with inhaled corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(2): 427-434.
78. Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129(6): 1492-1499.
79. Giroux M, Ferrieres J. Creatininuria in asthmatic children treated with a combination of glucocorticoid and beta-agonist. *J Asthma* 2003; 40(1): 41-48.
80. Gold M, Jögi R, Mulder PG, Akveld ML. Salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is more effective than fluticasone propionate 100µg bid plus montelukast 10 mg once daily in reducing exacerbations. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 262S.
81. Goleva E, Dunlap A, Leung DYM. Differential control of TH1 versus TH2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta2-adrenergic agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(1): 183-191.
82. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Neale N, Parker D et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1144-1151.

83. Grosclaude M, Cerruti JL, Delannay B, Herent M, Spilthooren F, Desfougeres JL. A fixed combination of fluticasone and salmeterol permits better control of asthma than a beclomethasone dipropionate and montelukast combination [Französisch]. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35(9): 356-362.
84. Haughney J, Price D, Rosen JP, Morrison K. Symbicort used in a guided self management plan provides additional enablement to asthma patients compared with fixed dosing. *Thorax* 2002; 57(Suppl 3): 88.
85. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. A randomised controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child* 2000; 83(4): 334-339.
86. Holt S, Kljakovic M, Reid J. Asthma morbidity, control and treatment in New Zealand: results of the Patient Outcomes Management Survey (POMS), 2001. *N Z Med J* 2003; 116(1174).
87. Holt S, Ryder-Lewis S, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Fixed and adjustable dose asthma action plans based on combination therapy: a pilot study. *Respirology* 2005; 10(4): 497-503.
88. Houghton CM, Lawson N, Borrill ZL, Wixon CL, Yoxall S, Langley SJ et al. Comparison of the effects of salmeterol/fluticasone propionate with fluticasone propionate on airway physiology in adults with mild persistent asthma. *Respir Res [Online]* 2007; 8: 52. URL: <http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-8-52.pdf>.
89. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(6): 641-648.
90. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Four months adjustable or fixed BD dosing with budesonide /Formoterol in a single inhaler reduces symptom severity. *Thorax* 2002; 57(Suppl 3): 88.
91. Ind PW, Dal Negro R, Colman NC, Fletcher CP, Browning D, James MH. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2003; 97(5): 555-562.
92. Ind PW, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Adjustable and fixed dosing with budesonide/ formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Respir Med* 2004; 98(5): 464-475.

93. Jarjour NN, Wilson SJ, Koenig SM, Laviolette M, Moore WC, Davis WB et al. Control of airway inflammation maintained at a lower steroid dose with 100/50 microg of fluticasone propionate/salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 44-52.
94. Jenkins C, Woolcock A, James M. Superior overall control of moderate to severe asthma with salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination (50/250 mcg bd) compared with three-fold-higher dose of budesonide (800mcg bd). *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 456S.
95. Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundbäck B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* 2000; 94(7): 715-723.
96. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(7): 695-708.
97. Johansson G, McIvor RA, Purello D'Ambrosio F, Gratziau C, James MH. Comparison of salmeterol/fluticasone propionate combination with budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Clin Drug Investig* 2001; 21(9): 633-642.
98. Johansson G, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100mcg vs fluticasone propionate 100mcg in adults and adolescents with asthma III: results. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 15-21.
99. Jönsson B, Berggren F, Svensson K, O'Byrne PM. An economic evaluation of combination treatment with budesonide and formoterol in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Respir Med* 2004; 98(11): 1146-1154.
100. Jönsson BG, Berggren FE, Svensson K, O'Byrne PM. Budesonide and formoterol in mild persistent asthma compared with doubling the dose of budesonide: a cost-effectiveness analysis. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 517S.
101. Juniper EF, Jenkins C, Price MJ, James MH. Impact of inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health-related quality of life of patients with asthma. *Am J Respir Med* 2002; 1(6): 435-440.
102. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Löfdahl CG et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J* 1999; 14(5): 1038-1043.
103. Kaleli S, Akkaya A, Akdogan M, Gultekin F. The effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. *Environ Toxicol Pharmacol* 2006; 22(1): 35-39.

104. Karaman O, Arli O, Uzuner N, Islekel H, Babayigit A, Olmez D et al. The effectiveness of asthma therapy alternatives and evaluating the effectivity of asthma therapy by interleukin-13 and interferon gamma levels in children. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2): 204-209.
105. Kardos P, Brüggjenjürgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. Die Behandlung des Asthma bronchiale nach einem neuen bedarfsorientierten Behandlungsplan: Asthma Control Plan (ATACO). *Pneumologie* 2001; 55(5): 253-257.
106. Kardos P, Brüggjenjürgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. Die Behandlung des Asthma bronchiale nach einem neuen bedarfsorientierten Behandlungsplan: Asthma Control Plan (TACO). *Pneumologie* 2001; 55(5): 253-257.
107. Kavuru M, Melamed J, Gross G, Laforce C, House K, Prillaman B et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1108-1116.
108. Keith P, D'Urzo A, Stepner N, Simms L, Scott C, House K. Fluticasone/salmeterol combination (FSC) is safe and provides effective long-term (52 week) control in the management of patients with persistent asthma (PA). *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 176S.
109. Kim K, Quesada J, Szmaydy-Rikken N, Darken P, Shah T. Intranasal ciclesonide coadministration with inhaled fluticasone propionate-salmeterol does not suppress cortisol in allergic rhinitis patients. *J Asthma* 2007; 44(7): 515-520.
110. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 996-1001.
111. Koopmans JG, Lutter R, Jansen HM, Van der Zee JS. Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid reduces allergen-induced serum IL-5 and peripheral blood eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5): 1007-1013.
112. Koopmans JG, Lutter R, Jansen HM, Van der Zee JS. Adding salmeterol to an inhaled corticosteroid: long term effects on bronchial inflammation in asthma. *Thorax* 2006; 61(4): 306-312.
113. Kuna P, Chuchalin A, Ringdal N, De la Padilla EA, Black P, Lindqvist A et al. Low-dose single-inhaler budesonide/formoterol administered once daily is effective in mild-persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 158S.
114. Kuna P, Creemers JPHM, Vondra V, Black PN, Lindqvist A, Nihlen U et al. Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and

once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. *Respir Med* 2006; 100(12): 2151-2159.

115. Lalloo UG, Malolepsky J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler controls exacerbations more effectively than a higher dose of inhaled corticosteroids alone, in mild-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 43S.

116. Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler is more effective than a higher dose of inhaled corticosteroid in mild-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 159S.

117. Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123(5): 1480-1487.

118. Lange ML, House KW, Scott CA, Shah TP, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is effective as initial maintenance therapy in mild and moderate asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 176S.

119. Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. *Swiss Medical Weekly* 2003; 133(21-22): 302-309.

120. Liang G, Liu JW, Chen SY, He JY. Effect of salmeterol and fluticasone propionate dry powder inhalant on the lung function and quality of life in patients with bronchial asthma [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(11): 24-25.

121. Lipworth B, Tan S, Devlin M, Aiken T, Baker R, Hendrick D. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am J Med* 1998; 104(5): 431-438.

122. Lipworth BJ, Aziz I. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration. *Chest* 2000; 117(1): 156-162.

123. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I, Wilson AM. Effects of adding a leukotriene antagonist or a long-acting beta2-agonist in asthmatic patients with the glycine-16 beta2-adrenoceptor genotype. *Am J Med* 2000; 109(2): 114-121.

124. Liu CT, Wang YM, Wang G, Tan CW, Pang YM. A clinical study on the significance of airway hyperresponsiveness monitoring in the adjustment of combined therapy for asthmatic patients [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007; 30(7): 498-503.

125. Lundbäck B, Jenkins C, Price MJ, Thwaites RM. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 microg twice daily and budesonide 800 microg twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma. *Respir Med* 2000; 94(7): 724-732.
126. Lundbäck B, Pieters WR, Johansson G, Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S et al. Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma I: introduction and overview. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 1-8.
127. Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson AC, Larsson LG, Petavy F et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir Med* 2006; 100(1): 2-10.
128. Lundborg M, Wille S, Bjermer L, Tilling B, Lundgren M, Telg G et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5): 809-821.
129. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. Long-acting bronchodilators in premenstrual exacerbation of asthma. *Respir Med* 2001; 95(9): 740-743.
130. Malolepszy J. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer oralen Theophyllin-Retardzubereitung im Vergleich zu inhaliertem Formoterol bei mittelschwerem, mit niedrig dosierten Steroiden unzureichend kontrolliertem Asthma. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2002; 28(2): 78-87.
131. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(1): 66-71.
132. Martinat Y, Desfougères JL. Fixed-dose fluticasone-salmeterol combination: at least effective and better tolerated than open-dose combinations [Französisch]. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59(3): 139-148.
133. Masoli M, Weatherall M, Ayling J, Williams M, Beasley R. The 24 h duration of bronchodilator action of the salmeterol/fluticasone combination inhaler. *Respir Med* 2005; 99(5): 545-552.
134. Mathison DA, Koziol JA. Utility and efficacy of fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler for persistent asthma. *J Asthma* 2005; 42(10): 829-831.
135. Matthys H, Behling B, Behling E. Vergleich von Formoterol (2\*12 und 2\*6 mug) mit Terbutalin (2\*0,5 mg) unter gleichen Dosen Budesonid (2\*0,2 mg) inhaliert von 246 Kindern

mit leichtem bis moderatem Asthma. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2004; 30(5): 251-256.

136. Matz J, Emmett A, Rickard K, Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 783-789.

137. McCarthy TP, Edin HM, House K, Vandermeer AK. Quality of life and asthma control assessment in patients previously on inhaled corticosteroids (ICS) treated with salmeterol/fluticasone combination (SFC) metered dose inhaler (MDI). *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 64.

138. McCarthy TP, Edin HM, House K, Yan SK, Vandermeer AK. The effects of salmeterol/fluticasone combination (SFC) dry powder inhaler (DPI) on asthma control and quality of life in patients previously treated with inhaled corticosteroids (ICS). *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.

139. McCarthy TP, Greening AP, Holgate SK, Whitehead C, Rice L. The efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) metered dose inhaler compared with beclomethasone dipropionate (BDP) in patients not well controlled at step 1 of the British Guidelines on Asthma Management (BGAM). *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 62.

140. McCarthy TP, Greening AP, Holgate SK, Whitehead C, Rice L. Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) is more effective than beclomethasone dipropionate (BDP) in patients not well controlled on bronchodilators alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A566.

141. McCarthy TP, Russell D, Baxter LE, Shrewsbury SB, Rice L. A comparison of the efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination (SF) with beclomethasone dipropionate (BDP) delivered via metered dose inhaler (MDI) in patients not well controlled on bronchodilators alone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 53S.

142. Miller E, Sears MR, McIvor A, Liovas A. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. *Can Respir J* 2007; 14(5): 269-275.

143. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med* 2007; 101(8): 1809-1813.

144. Molitor S, Liefing E, Trautmann M. Asthmakontrolle mit dem Salmeterol/Fluticason Kombinationsdiskus in hoher und mittlerer Dosis im Vergleich zur Standardtherapie. *Pneumologie* 2005; 59(3): 167-173.

145. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. *Int J Clin Pract* 2007; 61(11): 1874-1883.
146. Murray J, Rosenthal R, Somerville L, Blake K, House K, Baitinger L et al. Fluticasone propionate and salmeterol administered via Diskus compared with salmeterol or fluticasone propionate alone in patients suboptimally controlled with short-acting beta2-agonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(4): 351-359.
147. Nathan RA, Dorinsky P, Rosenzweig JRC, Shah T, Edin H, Prillaman B. Improved ability to perform strenuous activities after treatment with fluticasone propionate/salmeterol combination in patients with persistent asthma. *J Asthma* 2003; 40(7): 815-822.
148. Nathan RA, Li JTC, Finn A, Jones R, Payne JE, Wolford JP et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate administered once daily via multidose powder inhaler to patients with moderate asthma. *Chest* 2000; 118(2): 296-302.
149. Nathan RA, Rooklin A, Schoaf L, Scott C, Ellsworth A, House K et al. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate/salmeterol administered twice daily via hydrofluoroalkane 134a metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Clin Ther* 2006; 28(1): 73-85.
150. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Prillaman BA, Stauffer JL, Philpot E et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005; 128(4): 1910-1920.
151. Nelson HS, Baitinger L, Scott C, House K, Payne E, Shah T. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100µg dose) non-CFC metered dose inhaler is safe and effective in patients with asthma using short-acting  $\beta^2$ -agonists alone. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 53S.
152. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1088-1095.
153. Nelson HS, Wolfe JD, Gross G, Greos LS, Baitinger L, Scott C et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 microg/salmeterol 21 microg administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(3): 263-269.
154. Nguyen WT, Stewart C, Fisher K, Tolley E, Lew DB, Self TH. Maintenance asthma treatment with fluticasone/salmeterol combination via Diskus: effect on outcomes in inner-city children enrolled in TennCare. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(2): 129-134.

155. Nuijsink M, Hop WCJ, Sterk PJ, Duiverman EJ, De Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 457-466.
156. O'Brien J, Carlos PA, Bogolubov M, Davies P, Payne E. Benefits of fluticasone propionate/salmeterol fp/s hfa mdi are apparent on the first day of dosing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4 Suppl 2): A864.
157. O'Byrne P, Barnes P, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1392-1397.
158. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 129-136.
159. O'Connor RD, Gilmore AS, Manjunath R, Stanford RH, Legorreta AP, Jhingran PM. Comparing outcomes in patients with persistent asthma: a registry of two therapeutic alternatives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 453-461.
160. O'Connor RD, Nelson H, Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K et al. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(12): 815-825.
161. O'Connor RD, O'Donnell JC, Pinto LA, Wiener DJ, Legorreta AP. Two-year retrospective economic evaluation of three dual-controller therapies used in the treatment of asthma. *Chest* 2002; 121(4): 1028-1035.
162. Orsida BE, Ward C, Li X, Bish R, Wilson JW, Thien F et al. Effect of a long-acting beta2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(1): 117-121.
163. Overbeek SE, Mulder PG, Baelemans SM, Hoogsteden HC, Prins JB. Formoterol added to low-dose budesonide has no additional antiinflammatory effect in asthmatic patients. *Chest* 2005; 128(3): 1121-1127.
164. Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Bacci E, Dente FL, Vagaggini B et al. Minimal tolerance to the bronchoprotective effect of inhaled salmeterol/fluticasone combination on allergene challenge. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(6): 425-429.
165. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182-1188.

166. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 682-689.
167. Parnaby A, Lloyd A, Browning D, McCarthy TP. A comparison of the cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone combination inhaler and budesonide in the management of asthma. *Thorax* 2000; 55(Suppl 3): A64.
168. Partridge MR, Van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* [Online] 2006; 6: 13. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2466-6-13.pdf>.
169. Pasaoglu G, Gok H, Mungan D, Sonel B, Yalcin P, Misirligil Z. Does the combination of inhaled steroids with long acting beta2 agonists decrease the risk for osteoporosis? A 1-year prospective follow-up study. *Rheumatol Int* 2006; 27(2): 141-146.
170. Paton J, Jardine E, McNeill E, Beaton S, Galloway P, Young D et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2006; 91(10): 808-813.
171. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337(20): 1405-1411.
172. Pearlman DS, Peden D, Condemi JJ, Weinstein S, White M, Baitinger L et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA 134A MDI in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Asthma* 2004; 41(8): 797-806.
173. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82(3): 257-265.
174. Pearlman DS, White MV, Lieberman AK, Pepsin PJ, Kalberg C, Emmett A et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination compared with montelukast for the treatment of persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(2): 227-235.
175. Pedersen SE. Is guideline-defined asthma control achievable? Secondary publication; the Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) Study [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(38): 3595-3597.
176. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Ressa M, Costella S, Boner AL. Montelukast versus formoterol as second-line therapy in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(4): 283-286.

177. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007; 356(20): 2027-2039.
178. Pieters WR, Lundbäck B, Johansson G, Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S et al. Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma II: study methodologies. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 9-14.
179. Pieters WR, Lundbäck B, Sondhi S, Price MJ, Thwaites RMA. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/500µg vs fluticasone propionate 500µg in patients with corticosteroid- dependent asthma V: results. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(Suppl 2): 29-34.
180. Pieters WR, Wilson KK, Smith HCE, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate plus montelukast: a cost-effective comparison for asthma. *Treat Respir Med* 2005; 4(2): 129-138.
181. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, De Marco E, Pietrobelli A, Boner AL. Montelukast and airway remodeling in children with chronic persistent asthma: an open study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(5): 472-473.
182. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, Pietrobelli A, Boner A. Low-density areas on high-resolution computed tomograms in chronic pediatric asthma. *J Pediatr* 2002; 141(1): 104-108.
183. Pohl WR, Vetter N, Zwick H, Hrubos W. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol or budesonide: double-blind study. *Respir Med* 2006; 100(3): 551-560.
184. Price D, Dutchman D, Mawson A, Bodalia B, Duggan S, Todd P et al. Early asthma control and maintenance with eformoterol following reduction of inhaled corticosteroid dose. *Thorax* 2002; 57(9): 791-798.
185. Price D, Haughney J, Lloyd A, Hutchinson J, Plumb J. An economic evaluation of adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1671-1679.
186. Price DB, Williams AE, Yoxall S. Salmeterol/fluticasone stable-dose treatment compared with formoterol/budesonide adjustable maintenance dosing: impact on health-related quality of life. *Respir Res* [Online] 2007; 8: 46. URL: <http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-8-46.pdf>.
187. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(3): 183-194.

188. Prieto L, Gutierrez V, Perez-Frances C, Badiola C, Lanuza A, Bruno L et al. Effect of fluticasone propionate-salmeterol therapy on seasonal changes in airway responsiveness and exhaled nitric oxide levels in patients with pollen-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(5): 452-461.
189. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368(9537): 744-753.
190. Reid DW, Ward C, Wang N, Zheng L, Bish R, Orsida B et al. Possible anti-inflammatory effect of salmeterol against interleukin-8 and neutrophil activation in asthma in vivo. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 994-999.
191. Rickard K, Dorinsky PM, Knobil K, Pepsin P, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is more effective than oral montelukast 10mg of as a first line therapy in mild and moderate asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 262S.
192. Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Whitehead PJ et al. Evaluation of Different Inhaled Combination Therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide (50/250 microg bd Diskus vs. formoterol (12 microg bd) and budesonide (800 microg bd) given concurrently (both via Turbuhaler) in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2002; 96(11): 851-861.
193. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PGH, Akveld M et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97(3): 234-241.
194. Rojas RA, Paluga I, Goldfrad CH, Duggan MT, Barnes N. Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate. *J Asthma* 2007; 44(6): 437-441.
195. Rooklin A, Elkayam D, Weiler J, Windom H, Schoaf L, Scott C et al. The fluticasone propionate/salmeterol HFA MDI is significantly more efficacious in treating asthma than placebo HFA MDI, fluticasone propionate CFC MDI or salmeterol CFC MDI. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S100.
196. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PB. Symbicort (budesonide/eformoterol in a single inhaler) is safe and effective in the treatment of asthma. *Thorax* 2001; 56(Suppl 3): 63.
197. Rowe BH, Wong E, Blitz S, Diner B, Mackey D, Ross S et al. Adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids after discharge from the emergency department for acute asthma: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2007; 14(10): 833-840.

198. Schermer T, Albers J, Verblacket H, Costongs R, Westers P. Lower inhaled steroid requirement with a fluticasone/salmeterol combination in family practice patients with asthma or COPD. *Fam Pract* 2007; 24(2): 181-188.
199. Schmidtman S, Malek R, Trautmann M. Die 1x tägliche Inhalation aus dem Salmeterol-Fluticasone (50/100µg) Diskus bei leichtem Asthma: eine randomisierte Studie im Vergleich zur bedarfsweisen Inhalation der Reproterol-DNCG-Kombination. *Pneumologie* 2005; 59(Suppl): S1.
200. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A et al. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 527-534.
201. Sheth K, Borker R, Emmett A, Rickard K, Dorinsky P. Cost-effectiveness comparison of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(13): 909-918.
202. Sheth K, Wasserman RL, Lincourt WR, Locantore NW, Carranza-Rosenzweig J, Crim C. Fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane via metered-dose inhaler with integrated dose counter: performance and patient satisfaction. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10): 1218-1224.
203. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25(2): 115-120.
204. Sims EJ, Jackson CM, Lipworth BJ. Add-on therapy with montelukast or formoterol in patients with the glycine-16 beta2-receptor genotype. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(1): 104-111.
205. Sorkness CA, Lemanske RFJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 64-72.
206. Ställberg B, Olsson P, Jörgensen LA, Lindarck N, Ekström T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661.
207. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20(6): 691-700.

208. Stempel DA, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR, McLaughlin TP. The use of rhinitis medications in children receiving initial controller therapy for asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2279-2285.
209. Stojkovic-Andjelkovic AK, Pajovic DM, Protrka OJ, Ugrinovic BS, Obradovic SM, Pavicevic MD. Effect of combination fluticasone propionate and salmeterol Diskhaler in treatment of moderate to severe asthma: comparison of initial high dose, constant medium dose and placebo. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 123S.
210. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98(11): 1051-1062.
211. Strand AM, Luckow A. Initiation of maintenance treatment of persistent asthma: salmeterol/fluticasone propionate combination treatment is more effective than inhaled steroid alone. *Respir Med* 2004; 98(10): 1008-1015.
212. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves lung function in children with asthma. *International Paediatric Respiratory and Allergy Congress*; 01.-04.04.2001; Prag, Tschechien.
213. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Rapid and sustained improvements in lung function and symptom control with budesonide/ formoterol in adolescent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 494S.
214. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(5): 342-350.
215. Tan KS, Grove A, McLean A, Gnospelius Y, Hall IP, Lipworth BJ. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1): 28-35.
216. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 594-599.
217. Thomas J. Inhaled budesonide/formoterol combination enhances protection from severe exacerbations of asthma. *Australian Journal of Pharmacy* 2007; 88(1044): 76-77.
218. Tolley K, Martin A, Rice L, McCarthy TP. Salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) demonstrates improved health outcomes and good cost effectiveness

compared with beclometasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A112.

219. Tonnel AB, Desfougères JL. Efficacy and acceptability of the fixed fluticasone + salmeterol combination in the treatment of acute asthma attacks: results of a one-year comparative study [Französisch]. *Rev Pneumol Clin* 2004; 60(4): 209-216.

220. Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, Ito M, Johnson M, Barnes PJ et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(6): 704-712.

221. Van den Toorn LM, Prins JB, De Jongste JC, Leman K, Mulder PGH, Hoogsteden HC et al. Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005; 99(6): 779-787.

222. Van der Woude HJ, Aalbers R. Long-acting beta-2-agonists: comparative pharmacology and clinical outcomes. *Am J Respir Med* 2002; 1(1): 55-74.

223. Van Noord JA, Lill H, Carrillo Díaz T, Greefhorst AP, Davies P. Clinical equivalence of a salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500µg) delivered via a chlorofluorocarbon-free metered-dose inhaler with the Diskus in patients with moderate to severe asthma. *Clin Drug Investig* 2001; 21(4): 243-255.

224. Van Noord JA, Schreurs AJM, Mol SJM, Mulder PGH. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54(3): 207-212.

225. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26(5): 819-828.

226. Wallin A, Sue-Chu M, Bjermer L, Ward J, Sandström T, Lindberg A et al. Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1): 72-78.

227. Weersink EJ, Douma RR, Postma DS, Koeter GH. Fluticasone propionate, salmeterol xinafoate, and their combination in the treatment of nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1241-1246.

228. Weersink EJ, Van Zomeren EH, Koeter GH, Postma DS. Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(4 Pt 1): 1144-1150.

229. Weiler JM, Nathan RA, Rupp NT, Kalberg CJ, Emmett A, Dorinsky PM. Effect of fluticasone/salmeterol administered via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(1): 65-72.
230. Weinstein SF, Pearlman DS, Condemi JJ, Herrle MR, Scott CA, Payne JE et al. Superior efficacy of the fluticasone propionate/salmeterol 88/42mcg HFA-MDI combination product versus the individual components in asthmatics previously treated with either short- or long-acting beta2-agonists or inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S102.
231. White M, Scott C, Herrle MR, Pearlman D, Payne E, House K et al. Salmeterol/fluticasone propionate 42/88mcg hfa-mdi improves asthma control in asthmatics previously treated with short- or long-acting beta2-agonists or inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2001; 86: 81.
232. Woodcock A. SMACT: a randomised, double-blind, parallel group trial of twice daily inhaled fluticasone propionate 100 / salmeterol 50 (Seretide 100) versus placebo in asthma-related cough [Online]. URL: [https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0226156346](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0226156346).
233. Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W, Gibbs MR, Bousquet J, Bateman ED et al. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim Care Respir J* 2007; 16(3): 155-161.
234. You-Ning L, Humphries M, Du X, Wang L, Jiang J. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone propionate delivered via a hydrofluoroalkane metered dose inhaler in Chinese patients with moderate asthma poorly controlled with inhaled corticosteroids. *Int J Clin Pract* 2005; 59(7): 754-759.
235. Yurdakul AS, Calisir HC, Tunctan B, Ogretensoy M. Comparison of second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma. *Respir Med* 2002; 96(5): 322-329.
236. Zapletal A, Chalupova J, Svobodova T. FEV1: a not very sensitive parameter for the assessment of induced bronchoconstriction and bronchodilation [Tschechisch]. *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 2005; 65(1): 32-39.
237. Zhong NS, Ping ZJ, Humphries MJ, Xin D. Salmeterol/fluticasone propionate in a single inhaler is superior to budesonide alone in control of Chinese asthmatic adults: an open-label, randomised, 6-week study. *Clin Drug Investig* 2004; 24(10): 583-592.
238. Zhong NS, Zheng JP, Cai BQ, Xie CM, Sun TY, Wang DQ et al. Evaluation of the clinical efficacy and the safety of salmeterol/fluticasone propionate accuhaler compared to budesonide turbuhaler in the control of adult asthma [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2005; 28(4): 233-237.

239. ZuWallack R, Adelglass J, Clifford DP, Duke SP, Wire PD, Faris M et al. Long-term efficacy and safety of fluticasone propionate powder administered once or twice daily via inhaler to patients with moderate asthma. *Chest* 2000; 118(2): 303-312.

#### **A05-13: Ausschluss wegen Verletzung von E4 (Studiendauer)**

1. Kawai M, Kempsford R, Pullerits T, Takaori S, Hashimoto K, Takemoto Y et al. Comparison of the efficacy of salmeterol/fluticasone propionate combination in Japanese and Caucasian asthmatics. *Respir Med* 2007; 101(12): 2488-2494.
2. Lee DKC, Jackson CM, Bates CE, Lipworth BJ. Cross tolerance to salbutamol occurs independently of beta2 adrenoceptor genotype-16 in asthmatic patients receiving regular formoterol or salmeterol. *Thorax* 2004; 59(8): 662-667.
3. Lee DKC, Jackson CM, Currie GP, Cockburn WJ, Lipworth BJ. Comparison of combination inhalers vs inhaled corticosteroids alone in moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(5): 494-500.
4. Lindberg A, Szalai Z, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12(5): 732-739.
5. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I. Functional antagonism with formoterol and salmeterol in asthmatic patients expressing the homozygous glycine-16 beta2-adrenoceptor polymorphism. *Chest* 2000; 118(2): 321-328.
6. Lötval J, Langley S, Woodcock A. Inhaled steroid/long-acting beta 2 agonist combination products provide 24 hours improvement in lung function in adult asthmatic patients. *Respir Res* 2006; 7: 110.
7. Lötval J, Van der Woude HJ, Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Boorsma M et al. More rapid onset of action of budesonide/formoterol (Symbicort) than salmeterol/fluticasone (Seretide). *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.
8. Nan SZ, Zheng JP, Humphries MJ, Xin D. Salmeterol/fluticasone propionate in a single inhaler is superior to budesonide alone in control of Chinese asthmatic adults: an open-label, randomised, 6-week study. *Clin Drug Investig* 2004; 24(10): 583-592.
9. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötval J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(1): 29-34.

10. Serrier P, Roche N, Pello JY, Laruier JS, Mezzi K. Control of asthma by treatment with inhaled corticosteroids and prolonged action beta 2-agonists in free or fixed combination: results of the ALISE study [Französisch]. *Presse Med* 2003; 32(11): 493-497.
11. Van der Woude HJ, Boorsma M, Bergqvist PBF, Winter TH, Aalbers R. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacholine-induced moderate-to-severe bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17(2): 89-95.
12. Van der Woude HJ, Boorsma M, Bergqvist PB, Aalbers R. Symbicort produces relief of dyspnoea in one minute. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.
13. Van der Woude HJ, Winter TH, Boorsma M, Bergqvist PB, Aalbers R. More rapid relief of methacholine-induced bronchoconstriction with budesonide/formoterol than with salmeterol/fluticasone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 53S.

#### **A05-13: Ausschluss wegen Verletzung von E5 (RCT)**

1. Alzoughaibi MA, Bahammam AS. Lipid peroxides in stable asthmatics receiving inhaled steroids and long-acting beta2-agonists. *Respirology* 2007; 12(3): 439-442.
2. Bender BG, Long A, Parasuraman B, Tran ZV. Factors influencing patient decisions about the use of asthma controller medication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(4): 322-328.
3. Blais R, Gregoire JP, Rouleau R, Cartier A, Bouchard J, Boulet LP. Ambulatory use of inhaled  $\beta_2$ -agonists for the treatment of asthma in Quebec: a population-based utilization review. *Chest* 2001; 119(5): 1316-1321.
4. Clark CE. Use of salmeterol/fluticasone combination (seretide) in an asthma clinic: a pragmatic open study from primary care. *Prim Care Respir J* 2003; 12(3): 86-89.
5. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007; 14(1): 25-29.
6. Fernandez Garcia JR, Martinez Nieto JM, Ruiz Jimenez MA, Rodriguez Martin A, Exposito Cuevas AM, Prieto Massoni JR. Analysis of preventive treatment prescribed by the pediatricians of 155 asthmatic children in our setting [Spanisch]. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58(347): 340-345.
7. Iribarren C, Sidney S, Lydick E, Sorel ME, Eisner MD. The association between asthma, asthma therapeutic classes and hepatic enzyme elevation among adult HMO members. *Compr Ther* 2001; 27(2): 133-139.

8. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr., Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123(4): 1008-1013.
9. López-Viña A, Cimas JE, Díaz Sánchez C, Coria G, Vegazo O, Picado Valles C et al. A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain: ASES study. *Respir Med* 2003; 97(8): 872-881.
10. Lucioni C, Mangrella M, Mazzi S, Negrini C, Vaghi A. Treatment of patients with asthma with a fixed combination of budesonide and formoterol: a pharmacoeconomic evaluation vs some therapeutic alternatives. *Pharmacoeconomics: Italian Research Articles* 2002; 4(1): 15-23.
11. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 574-581.
12. Mehuys E, Van Bortel L, Annemans L, Remon JP, Van Tongelen I, De Bolle L et al. A study on the need for pharmaceutical care by asthmatic patients [Niederländisch]. *Farmaceutisch Tijdschrift voor België* 2006; 83(2): 11-15.
13. Mehuys E, Van Bortel L, Annemans L, Remon JP, Van Tongelen I, Van Ganse E et al. Medication use and disease control of asthmatic patients in Flanders: a cross-sectional community pharmacy study. *Respir Med* 2006; 100(8): 1407-1414.
14. Mirza N, Schwartz SK, Antin-Ozerkis D. Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilator therapy. *Laryngoscope* 2004; 114(9): 1566-1569.
15. O'Connor RD, Rosenzweig JRC, Stanford RH, Gilmore AS, Ryskina KL, Legorreta AP et al. Asthma-related exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6): 535-540.
16. Pont LG, Van der Molen T, Denig P, Van der Werf GT, Haaijer-Ruskamp FM. Relationship between guideline treatment and health-related quality of life in asthma. *Eur Respir J* 2004; 23(5): 718-722.
17. Rodriguez Escolar C, Fidalgo Garcia L. Drug prescription for chronic obstructive pulmonary disease and asthma by primary care physicians in the Spanish autonomous community of Madrid, 1996-2002 [Spanisch]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(2): 73-80.
18. Stempel DA, Riedel AA, Rosenzweig JRC. Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 463-470.

19. Stoloff SW, Stempel MA, Meyer JW, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 245-251.

20. Trautmann M, Banik N, Tews JT, Jorres RA, Nowak D. Efficacy of the combination of fluticasone propionate and salmeterol in patients with moderate persistent asthma within a "real-life" setting. *Eur J Med Res* 2007; 12(6): 255-263.

21. Wang SW, Liu X, Wiener DJ, Sennett C, Bowers BW, Legorreta AP. Comparison of prevalence, cost, and outcomes of a combination of salmeterol and fluticasone therapy to common asthma treatments. *Am J Manag Care* 2001; 7(9): 913-922.

### **A05-13: Ausschluss wegen Verletzung von E6 (Sprache)**

1. Chu YC, Hsiue TR. Clinical application of inhaled long-acting beta-2 agonists for obstructive airway diseases [Chinesisch]. *Journal of Internal Medicine of Taiwan* 2002; 13(6): 269-275.

2. Majtas J, Reiprich P. Later generation of antiasthmatic agents in the light of cost-benefit analysis [Slowakisch]. *Farm Obz* 2001; 70(6): 139-142.

3. Zhong N. Comparison of the effectiveness and safety in use of salmeterol/fluticasone delivered together in a Seretide Accuhaler or salmeterol and fluticasone delivered separately for patients with moderate or severe asthma [Chinesisch]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease* 2002; 25(6): 371.

### **A05-13: Ausschluss wegen A3 (keine Vollpublikation verfügbar)**

1. Aalbers R, Harris A, Naya I. Adjustable dosing with budesonide/formoterol achieves sustained guideline 'well-controlled asthma' following step down in treatment. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 50S.

2. Aalbers R, Welte T, Jorup C. Adjustable maintenance dosing (AMD) with budesonide/formoterol (B/F) meets guideline-defined management goals more effectively than fixed dosing (FD) with B/F or salmeterol/fluticasone (S/FL). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 311S.

3. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H. Comparison of fluticasone propionate plus theophylline with the salmeterol/fluticasone propionate combination in Japanese asthmatics. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 44S.

4. Adolfsson LE, Lundgren M, Tilling B, Tyren C, Godwood A, Gor D. The safety of double dose seretide/advair in adult asthmatics [J90]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
5. Ankerst J, Malolepszy J, Eliraz A. Budesonide/formoterol in a single inhaler is more effective than a higher dose of inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 387S.
6. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) was well tolerated by asthmatic patients. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
7. Argawal K. Once daily high dose inhaled fluticasone propionate and salmeterol in patients having moderate asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 125S.
8. Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of formoterol (FM) and budesonide (BUD) alone or in combination (FM+BUD) on inflammatory markers in asthmatic patients [P2854]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
9. Baker G. A phase IV, multi-centre, double-blind, parallel group randomised study comparing Seretide (50.100mcg bd) via the Evohaler with Flixotide (250mcg bd) via the Evohaler in asthmatics with significant smoking history [Online]. URL: [https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0626142188](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0626142188).
10. Balanag M, Boonsawat W, Rubinfeld A, Selroos O. Formoterol and budesonide/formoterol are both equally as fast and effective as salbutamol in relieving severe acute bronchospasm. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 541S.
11. Balanzat A, Centanni S, Palmqvist M, Rabe K. Budesonide/formoterol single inhaler therapy reduces over reliance on rapid acting reliever medication. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 344S.
12. Barnes N, Rojas R, Palga I, Goldfrad C, Duggan M. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol (250/50ug bd) in a single diskus device compared with fluticasone propionate diskus alone (250ug) as initial maintenance therapy in moderate asthma [G13]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
13. Bateman E, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M, Jacques L, Goldfrad C. Asthma control is maintained if treatment with fluticasone propionate/salmeterol (FSC; advair/seretide) is stepped down. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.

14. Bateman E, Aubier M, Chapman KR, Ringdal N, Huskisson SC. Efficacy of a new combination of salmeterol and fluticasone propionate in patients with varying asthma severity. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 20S.
15. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R et al. Achieving and maintaining guideline defined asthma control with salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone: the results of the GOAL study [J89]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
16. Bateman E, Pauwels R, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T et al. Aiming for total control of asthma significantly improves asthma-related quality of life: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone [J88]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
17. Bateman ED, Akveld M, Ho M. Greater responder rate to fluticasone propionate/salmeterol combination over montelukast plus fluticasone in asthma [H90]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
18. Bateman ED, Bantje TA, João Gomes M, Toumbis M, Huber R, Eliraz A et al. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) is a more effective treatment than fluticasone in asthma patients. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
19. Bateman ED, Palmqvist M, Juniper EF, Zhu Y, Ekström T. Single inhaler therapy with budesonide/formoterol has superior efficacy to fixed-dose budesonide/formoterol or a higher dose of budesonide alone [J75]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
20. Becker I, Kielborn A, Price MJ, Volmer T, Lloyd AC. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone combination product and budesonide in asthma patients in Germany. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 124S.
21. Beckett P, Hewitt L, Woodcock A, Smith J, Seghal N, Rice L et al. Improvement in airway hyper-responsiveness (AHR) and lung function with salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) in persistent asthma [C27]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
22. Bisgaard H, Hultquist C. Budesonide/formoterol for maintenance and as needed: a new approach to asthma management in children. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 161S.
23. Bjermer L, Greening A, Haahtela T, Bousquet J, Holgate ST, Picado C et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone in patients with uncontrolled asthma: results of the IMPACT trial [P434]. *Chest* 2002; 122(4): 187S.

24. Bjermer L, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG. Health care resource utilization following addition of montelukast or salmeterol in fluticasone in patients with inadequately controlled asthma (IMPACT trial). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 127S.
25. Bloom J, Calhoun W, Koenig S, Yancey S, Reilly D, Edwards L et al. Fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg is inhaled steroid sparing in patients who require fluticasone propionate 250mcg for asthma stability [C33]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
26. Boonsawat W, Goryachkina L, Millns H, Balsara S. The efficacy and safety of seretide/advair once daily (50/100 mcg) compared with fluticasone propionate (100mcg) once daily and placebo as initial maintenance therapy in mild asthma [J82]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
27. Bouchard J, Arkininstall W, Tesarowski D. Efficacy of salmeterol and fluticasone propionate (FP) combination therapy vs FP alone in mild/moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A197.
28. Boulet LP, Roberts J, Watson EG. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate MDI versus higher dose fluticasone propionate in adolescent and adult asthmatics uncontrolled on fluticasone propionate alone. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 438S.
29. Bouros D. Formoterol and beclomethasone dipropionate versus higher dose beclomethasone dipropionate in adult asthmatic patients: a multicenter trial. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 1S.
30. Boushey H, Bateman E, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R. Improvements in asthma outcomes following 1 year of treatment with salmeterol/fluticasone or fluticasone alone when stepped up to achieve guideline-defined total control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S114-S115.
31. Boushey HA, Pedersen S, Bateman E, Clark T, Busse W, Bousquet J et al. Improved exacerbation rates and asthma control in current and former smokers treated with salmeterol/fluticasone propionate: results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl 1): S59.
32. Bousquet J, Bateman E, Briggs A, Clark T, Pedersen S, Busse W. Aiming for total control of asthma with salmeterol/fluticasone propionate (SFC), a cost effective option. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 430S.
33. Buhl R, Creemers JP, Vondra V, Martelli NA. Symbicort budesonide and formoterol in a single inhaler administered once daily is effective in mild to moderate asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

34. Buhl R, Zetterström O, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol via a single inhaler compared with budesonide alone, in moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 48S.
35. Busse WW, Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Clark T, Pauwels R et al. Achieving GINA/NIH guideline-based asthma control with salmeterol/fluticasone compared with fluticasone alone: the results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S114.
36. Calhoun W, Sutton L, Emmett A, Dorinsky P. Asthma control with fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus versus montelukast in patients previously receiving short-acting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S117.
37. Chuchalin AG, Chovan L, Ringdal N, Whitehead PJ. Advair Seretide (250/50µg bid) shows nocturnal benefit over budesonide 800µg + formoterol 12µg bid in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A866.
38. Chuchalin AG, Ovcharenko SI, Goriachkina LA, Sidorenko IV, Tsoi AN. Formoterol Oxis Turbuhaler plus budesonide turbuhaler is more effective than current non-steroid therapy and budesonide alone in mild to moderate asthma in Russia. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
39. Chuchalin AG, Stahl E, Svensson K, Ovcharenko SI, Goriachkina LA, Sidorenko IV et al. Formoterol (Oxis) Turbuhaler plus budesonide Turbuhaler and budesonide alone improve health-related quality of life vs non-steroid therapy in mild to moderate asthma in Russia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A506.
40. Clark T, Bateman E, Boushey E, Bousquet J, Busse W, Pauwels R et al. Salmeterol/fluticasone and fluticasone alone are well-tolerated over 1 year of treatment stepped-up to achieve total: safety results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S115.
41. Cook D, Srebro SH, Rogenes PR, Rickard K, Edwards L, Johnson MC. A comparison of the safety and efficacy of fluticasone, triamcinolone, and fluticasone plus salmeterol in patients with mild to moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A416.
42. Cowie R, Boulet LP, Stepner N, Simms L, Johnson D, Scott C et al. Fluticasone propionate/salmeterol (FSC) Hfa MDI therapy provides effective control in the long-term (1 year) management of patients with persistent asthma (PA). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A862.
43. Creemers J, Bantje T, Eliraz A, Ekström T, Buhl R. Budesonide/formoterol in a single inhaler once or twice daily provides better asthma control than inhaled fluticasone or

budesonide alone in patients with moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 387S.

44. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Montelukast confers complimentary non-steroid anti-inflammatory activity in asthmatics receiving fluticasone alone and fluticasone/salmeterol combination. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl 2): S146.

45. Currie GP, Stenback S, Lipworth B. Dissociation in effects of fluticasone but not fluticasone/salmeterol on lung function and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 385S.

46. Dahl OR, Chuchalin A, Lindberg A, Jones M, Aggarwal K, Gor D. EXCEL regular maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) reduces exacerbations more effectively than the formoterol/budesonide combination (FBC). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 309S.

47. Dahl R, Chuchalin A, Ringdal N, Gor D, Jones M. Salmeterol/fluticasone (SFC) reduces moderate/severe exacerbations more effectively than formoterol/budesonide (9FBC) with sustained maintenance therapy EXCEL [F68]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.

48. Dal Negro RW, Micheletto C, Pomari C, Trevisan F, Tognella S. The combination salmeterol (S) + fluticasone propionate (F) in mild-to-moderate asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 426S.

49. Dal Negro RW, Micheletto C, Tognella S, Trevisan F, Pomari C. Is the sequence of salmeterol (SM) and fluticasone p. (FP) dry powder inhalation crucial in persistent mild asthma? *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 45S.

50. Davis EA, Bowers B, Pepsin P, Kalberg C, Dorinsky P. The impact of fluticasone propionate/salmeterol combination product compared to oral montelukast on asthma related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A506.

51. Dechun L, Wang D, Venge P, Dahl R, Faurschou P, Jeffrey P. Comparison of the antiinflammatory effects of inhaled fluticasone propionate and salmeterol in asthma: a placebo-controlled crossover study of bronchial biopsies. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 444S.

52. Dente FL, Scuotri L, Bacci E, Di Franco A, Giannini D, Taccola M et al. Effects of combined treatment, fluticasone plus salmeterol, on allergen-induced asthmatic responses.

American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

53. Dente FL, Scuotri L, Bacci E, Di Franco A, Giannini D, Taccola M et al. Effects of combined treatment (fluticasone plus salmeterol) on allergen-induced asthma responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A419.

54. Dente FL, Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Carnevali S, Cianchetti S et al. Combined treatment with fluticasone plus salmeterol protects against allergen induced asthmatic responses and subsequent increase in sputum eosinophils. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 189S.

55. Dorinsky P, Kalberg C, Emmett A, Rickard K. Sustained protection against activity-induced bronchospasm (AIB) during chronic treatment with the fluticasone propionate/salmeterol combination (FSC). *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 308S.

56. Dorinsky P, Kerwin E, Schoaf L, Ellsworth A, Housse K. Effectiveness and safety of fluticasone propionate /salmeterol 250/50mcg administered once daily to patients with persistent asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 309S.

57. Dorinsky P, Schoaf L, House K, Ellsworth A. The efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg once daily compared with fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg twice daily [C77]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

58. Dorinsky P, Schoaf L, House K, VanderMeer A. The safety and effectiveness of of once daily administration of fluticasone propionate/salmeterol 250/50µg. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S117.

59. Dorinsky P, Stauffer J, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman B, Sutton L. "Stepping down" from fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg diskus results in loss of asthma control regardless of baseline asthma severity [J95]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

60. Dorinsky P, Yancey S, Reilly D, Stauffer J, Edwards L, Sutton L. Control of airway inflammation is maintained in asthma patients following a reduction in ICS dose with fltिकासone propionate /salmeterol (FSC) compared with higher dose fluticasone propionate (FP) alone. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 308S.

61. Dorinsky PM, Crim C, Yancey S, Edwards L, Rickard K. First line therapy with fluticasone propionate/salmeterol combination product provides superior asthma control versus montelukast or fluticasone propionate alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S252.

62. Dorinsky PM, Stauffer J, Waitkus Edwards K, Yancey S, Prillaman BA, Sutton L. "Stepping down" from fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg Diskus results in loss of asthma control: lack of effect of ethnic origin. *Chest* 2004; 126(4 Suppl): 758S.
63. Dorinsky PM, Yancey SW, Reilly D, Edwards L. The effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg Diskus (FSC) as an inhaled corticosteroid-sparing agent: effect of baseline asthma severity. *Chest* 2003; 124(4): 87S-88S.
64. Dorinsky PM, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, Edwards L. Clinical markers of worsening asthma with the fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg Diskus (FSC) vs fluticasone propionate (FP) 250 mcg alone in patients requiring FP 250 mcg bid for asthma stability. *Chest* 2003; 124(4): 88S.
65. Duong M, Watson R, Obminski G, Strinich T, Killian K, Gauvreau G et al. A comparison between single dose symbicort and its mono-components, formoterol and budesonide on airway responses following allergen inhalation [G60]. American Thoracic Society 102nd International Conference; 19.-24.05.2006; San Diego, USA
66. D'Urzo A, Vogelmeier C, Jaspal M, Merino JM, Boulet S. Symbicort (budesonide/formeterol) for both maintenance and relief reduces the exacerbation burden compared with titration of seretide (salmeterol/fluticasone) in patients with asthma, a real life study [G24]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
67. Edin HM, Lang ML, Vandermeer AK, House KW, Shah TP. Fluticasone propionate/salmeterol diskus combination product improves asthma-related quality of life compared with individual components in asthma patients symptomatic on  $\beta_2$  agonists alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S241.
68. Edwards T, Gross G, Mitchell D, Chervinsky P, Woodring A, Baitinger L et al. The salmeterol xinafoate/fluticasone propionate dry powder combination product via diskus inhaler improves asthma control compared to salmeterol xinafoate or fluticasone propionate dry powder alone. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A414.
69. Eliraz A, Fritscher CC, Perez CMR, Boonsawat W, Nang AN, Bardin P et al. Symbicort (budesonide/formoterol) achieves more rapid control of asthma than fluticasone in patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): A567.
70. Emeryk A, Bracamonte T, Schauer U, Balsara S, Athisegaran R. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate (50/100mcg/day) delivered via the Diskus and MDi in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 311S.

71. Ericsson K, Bantje TA, Huber H, Borg S. Symbicort Turbuhaler is more cost effective than fluticasone Diskus in the treatment of asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
72. Ericsson K, Rosenhall L, Borg S, Andersson F. Lower healthcare costs with symbicort Turbuhaler in the treatment of asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
73. Faurschou P, Dahl R, Jeffery P, Venge P, Egerod I. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluticasone and salmeterol in asthma: a placebo controlled, double blind, cross-over study with bronchoscopy, bronchial methacholine provocation and lavage. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 243S.
74. Feschenko YI, Yashyna LA, Polyanska MA, Gymenuk GL, Sidun GC, Klochko LT. Improvement of asthma control with the use of combined medicine salmeterol + fluticasone (two-in-one) [P2-16]. XVIII World Allergy Organization Congress; 07.-12.09.2003; Vancouver, Kanada.
75. Fitzgerald JM, Boulet LP, Follows R. Improved control of symptoms, exacerbations and quality of life with stable dose treatment with salmeterol/fluticasone (SFC) compared with adjustable maintenance dosing with formoterol/budesonide [A289]. XIX World Allergy Organization Congress; 26.06.-01.07.2005; München, Deutschland.
76. Fitzgerald M, Boulet LP, Pieters WR. Improved control of symptoms and exacerbations with stable dose treatment with salmeterol/fluticasone propionate (SFC) compared with adjustable maintenance dosing with formoterol/budesonide (FBC) [A2765]. 15th European Respiratory Society Annual Congress; 17.-21.09.2005; Kopenhagen, Dänemark.
77. Fueki N, Fueki M, Makino S, Takemoto Y, Yasuda K, Nishioka Y et al. The pharmacokinetics and pharmaco-dynamics of salmeterol/fluticasone propionate via diskus, in Japanese and Caucasian asthma patients. 4th Triennial World Asthma Meeting; 16.-19.02.2004; Bangkok, Thailand.
78. Geppe NA, Karpushkina AV, Kolossova NG, Yarovaya EB. The effects of fluticasone propionate/salmeterole 50/100 µg bid in children with asthma versus beclometasone propionate 200 µg BD and fluticasone propionate 100 µg bid dry powder inhalators. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 378S.
79. Giannini D, Tonelli M, Di Franco A, Bacci E, Conti I, Dente FL et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol + fluticasone combination (50/250 µg) on allergen challenge in mild untreated asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(8 Suppl): A566.

80. Giannini D, Tonelli M, Di Franco A, Bacci E, Dente FL, Taccola M et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol+fluticasone combination (50/250mcg) on allergen challenge in mild untreated asthmatics. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 388S.
81. Gizycki MJ, Venge P, Dahl R, Jeffery PK. Comparison of the effects of six weeks treatment with fluticasone or salmeterol on the late phase response (LPR) in mild asthma: a bronchial biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A203.
82. Goryachkina L, Boonsawat W, Millns H, Balsara S. Seretide/advair 50/100 mcg once daily is effective in patients with mild asthma [J80]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
83. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Pavord ID. A placebo controlled comparison of formoterol, montelukast or higher dose of inhaled budesonide in subjects with symptomatic asthma despite treatment with low dose inhaled budesonide [H82]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
84. Gross G, Woodring A, Prillaman B, House K, Shah T. Efficacy and safety of the salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) dry powder combination inhaler in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 156S.
85. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg P, Karjalainen J, Ylä-Outinen H, Zetterström O et al. As-needed treatment with a  $\beta_2$ -agonist or a  $\beta_2$ -agonist/ corticosteroid combination in mild intermittent asthma (SOMA). *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 252S.
86. Haggart K, Fardon TC, Lee DKC, Lipworth BJ. Stepping down inhaled steroids in severe asthma with long acting bronchodilators: utilising effort dependent and independent measures of pulmonary function. *Thorax* 2004; 59(Suppl 2): 72.
87. Haughney J, Buhl R. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol (symbicort) is as well tolerated as fixed dosing: data from over 10,000 asthma patients [J91]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
88. Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol combination rapidly improves and maintains quality of life in asthma patients. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 41S.
89. Hendeles L, Erb TA, Bird S, Hustard CM, Edelman JM. Post-exercise response to albuterol after addition of montelukast or salmeterol to inhaled fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S34.
90. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD, Sygehus S. Short term growth and collagen turnover in asthmatics treated inhaled formoterol and budesonide [P364]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.

91. Hoffman HJ, Nielsen LP, Blumberga G, Dahl R. Decrease in T cell subset ratio MT1/MT2 during steroid reduction of asthmatic patients [A211]. XIX World Allergy Organization Congress; 26.06.-01.07.2005; München, Deutschland.
92. Holt S, Ryder-Lewis S, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. The use of novel fixed and adjustable dose symbicort self-management plans in asthma [C11]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
93. House K, Dorinsky PM, Stauffer J, Schoaf L, Ellsworth A. The safety of fluticasone propionate/salmeterol Diskus in pediatric patients ages 4 -11 with asthma. Chest 2004; 126(4 Suppl): 911S.
94. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. 4-month adjustable or fixed maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler reduces symptoms severity. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 41S.
95. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Managed adjustable dosing of budesonide/formoterol combination provides equivalent asthma control to fixed dosing at a lower overall dose. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 396S.
96. Ind P, Haughney J, Rosen JP, Kennelly J. Managed adjustable dosing of budesonide/formoterol combination is similarly well tolerated to fixed dose. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 38): 42S.
97. Ind PW, Dal Negro R, Fletcher CP, Browning DC, James MH. Inhaled salmeterol and fluticasone propionate therapy in moderate adult asthma. Eur Respir J 1997; 10(Suppl 25): 1S.
98. Ind PW, Dal NR, Colman N, Fletcher CP, Browning DC, James MH. Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma I: lung function and symptoms. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(3 Suppl): A416.
99. Ind PW, Price D, Haughney J, Rosen JP. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler (symbicort) provides similarly effective treatment of asthma compared with fixed dosing but at a lower overall dose [C38]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
100. Isabelle P, Bjamer D, Neuparth N, Desfougeres JL. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination 50/100µg bd via two different powder devices in children. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
101. Jarjour N, Laviolette M, Moore W, Dorinsky P, Yancey S, Wilson S et al. Control of airway inflammation and remodeling is preserved during a 60% reduction in ICS dose with

fluticasone propionate/salmeterol (FSC): comparison with higher dose fluticasone propionate (FP) alone [K81]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

102. Jenkins C. Combination therapy with fluticasone and salmeterol for symptomatic asthma produces similar benefits when given by accuhaler in a single or two separate devices over 24 weeks. *Respirology* 2002; 7(Suppl): A20.

103. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Symbicort Turbuhaler offers an effective and well tolerated treatment for patients with moderate to severe asthma [C37]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

104. Jenkins C, Wilson J, Rutherford C, Perry AS, Whitehead PJ. Asthma management costs are lower with combination fluticasone/salmeterol (25/50 mcg BD) in a single inhaler than with budesonide (800 mcg BD) plus eformoterol (12 mcg BD) via separate inhalers. *Respirology* 2002; 7(Suppl): A20.

105. Johansson G, Larsson P, Andreasson E. Maintenance plus as needed budesonide/formoterol is cost effective compared with dose titrated salmeterol/fluticasone [Abstract]. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 50S.

106. Johansson G, McIvor RA, Purello D'Ambrosio F, Gratziou C, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination dry powder inhaler (50/100 mcg bid) is more effective than budesonide (400 mcg bid) in mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 20S.

107. Joshi J, Jagannath K, Chhabra S, Rajan S, Gogtay J, Po CJ et al. Salmeterol/fluticasone combination product (SFC) provides better asthma control compared to high dose fluticasone (FP) in symptomatic patients with asthma. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 430S.

108. Kaik G, Kottakis I, Anagnostopoulou O, Sichletidis L, Bachlitzanakis N, D'Amato M et al. Sequential flexible therapy with formoterol (Foradil) plus budesonide (Miflonide) versus a fixed combination of salmeterol and fluticasone (Seretide) in asthma self-management. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 388S.

109. Kardos P, Brüggjenjürgen B, Baare A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. The ATACO study: adjustable maintenance therapy with budesonide and formoterol in a single inhaler. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 41S.

110. Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Brüggjenjürgen B, Willich SN, Baare A et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler maintains improvement in health-related quality of life at a lower drug load than fixed dosing: the ATACO study *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 258S.

111. Kawai M, Takemoto Y, Hashimoto K, Aoyagi N, Nishioka Y, Stone L et al. Equivalence of salmeterol (S)/fluticasone propionate (FP) combination with S and FP from separate inhalers as determined by sGaw in Japanese and Caucasian asthmatics. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 125S.
112. Keonig S, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillman B, Dorinsky P. Loss of asthma control when patients receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus are "stepped-down" to fluticasone propionate, salmeterol or montelukast alone. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S94.
113. Kips JC, O'Connor BJ, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. Low dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma therapy: effects on markers of airway inflammation. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 1S.
114. Knobil K, Kalberg C, Emmett A, Rickard K. Adding salmeterol is more effective than increasing the dose of fluticasone for patients with asthma who are symptomatic on low dose fluticasone. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 19S.
115. Koopmans JG, Lutter R, Jansen HM, Van der Zee JS. The effect of fluticasone plus salmeterol on allergen induced bronchial inflammation in asthmatic patients: a long term RCT. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 125S.
116. Kotaniemi J, Tilling B, Oien T. A double blind, randomised, parallel group study over 12 weeks comparing seretide (50/100µg bd diskus) versus flixotide? (250µg bd diskus) as first-line regular asthma treatment for steroid-naive adult patients [C42]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
117. Kuna P, Laloo U, Bateman ED, Buhl R. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly improves lung function in adult patients with mild or moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 387S.
118. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) is more effective than increasing the dose of inhaled corticosteroid in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A863.
119. Lara Perez EA. Improvement of the asthma in children using salmeterol and fluticasone (Seretide) in inhaled combination [A861]. XIX World Allergy Organization Congress; 26.06.-01.07.2005; München, Deutschland.
120. Lee DKC, Currie GP, Cockburn WJ, Lipworth BJ. Budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combination inhalers delay immediate albuterol recovery following acute bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl 2): S202.

121. Lee DKC, Currie GP, Cockburtn WJ, Lipworth BJ. Comparison of budesonide/formoterol versus fluticasone/salmeterol combination inhalers in moderate persistent asthma [613]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
122. Leibman C, Pathak D, Bowers B, Dorinsky PM, Pepsin P, Kalberg C et al. Cost effectiveness analysis of fluticasone propionate/salmeterol combination versus montelukast in the treatment of adults with asthma [Abstract]. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(1 Suppl 1): S185.
123. Leibman C, Stanford R, Emmett A, Dorinsky P, Rickard K. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination versus fluticasone + montelukast in the treatment of persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(8 Suppl): B4.
124. Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH et al. Benefits of adjustable vs fixed maintenance dosing of budesonide/formoterol: a Swiss study in asthma. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 258S.
125. Lindqvist A, Karjalainen EM, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Pulkkinen M et al. Salmeterol (SLM), fluticasone propionate (FP) or disodium cromoglycate (DSCG) in the treatment of newly diagnosed asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(5 Suppl): A586.
126. Lindqvist AE, Karjalainen EM, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Pulkkinen M et al. Salmeterol (sim), fluticasone propionate (fp) or disodium cromoglycate (dscg) in the treatment of newly diagnosed asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
127. Loukides S, Papageorgiou M, Karokis A, Zervas E, Christodouloupoulou A, Papageorgiou N et al. Single inhaler therapy (SiT) with budesonide/formoterol (BUD/FM) is effective in asthma control. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 124S.
128. Lundbäck B, Price MJ, Thwaites RM, Karia N, James MH, Nyth A. The cost effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product and budesonide in asthma [P2457]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
129. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Linberg A, Richards DH et al. Stable dosing with salmeterol/fluticasone propionate combination ensures long-term asthma control, including airway hyperresponsiveness. Eur Respir J 2005; 26(Suppl 49): 429S.

130. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Lindberg A, James MH. Long term clinical management with salmeterol/fluticasone propionate combination, fluticasone propionate and sameterol in a 'real life' study. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 236S.

131. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Lindberg A, Petavy F et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination improves airway hyperresponsiveness and clinical outcomes compared with fluticasone or salmeterol alone in mild to moderate asthma [C28]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA

132. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, Petavy F, James MH. Airway hyperresponsiveness and treatment effectiveness during a one year study of the combination of salmeterol and fluticasone propionate (FP) compared with FP and salmeterol alone in mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 386S.

133. Lundbäck B, Rönmark E, Jonsson AC, Lindberg A, Larsson LG, James MH. Treatment effectiveness and exacerbations during one year with seretide compared to fluticasone propionate and salmeterol in mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 176S.

134. Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson AC, Larsson LG, Petavy F et al. Better asthma control during a three-year real life study with salmeterol/fluticasone proionate compared with fluticasone propionate or salmeterol alone in mild to moderate asthma [J96]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

135. Martin AA, Whitehead PJ, McCarthy TP. Asthma costs with salmeterol/fluticasone combination 50/250mcg bd compared to budesonide 800mcg bd plus formoterol 12mcg bd [C43]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA

136. Massanari M, Kianifard F, Maykut R, Zeldin R, Hedgecock S, Reisner C et al. Omalizumab reduced need for steroid bursts and improved treatment effectiveness in asthmatics on inhaled salmeterol and fluticasone combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl 1): S10.

137. Massanari M, Zeldin R, Maykut R, Kianifard F, Geba G. Omalizumab improves lung function and treatment effectiveness in patients with moderate-severe asthma receiving fluticasone 500mcg/salmeterol 50mcg [L65]. American Thoracic Society 102nd International Conference; 19.-24.05.2006; San Diego, USA

138. McCarthy TP, Edin HM, House K, Vandermeer AK. Salmeterol/fluticasone 50/100 (SFC) dry powder (DPI) provides improved control and quality of life in patients symptomatic on inhaled corticosteroids (ICS). *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 47S.

139. McCarthy TP, Edin HM, House K, Vandermeer AK, Scott C. Low dose salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) via metered dose inhaler (MDI) improves asthma control and quality of life in patients not well controlled on inhaled steroids (ICS). *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 47S.
140. McCarthy TP, Woodcock AA, Pavord ID, Allen DJ, Parker D, Rice L. A comparison of the anti-inflammatory and clinical effects of salmeterol 25mcg/fluticasone propionate 50mcg combination (SFC 50) with fluticasone propionate (FP) plus montelukast (M) in patients with mild to moderate asthma [H89]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
141. Miraglia del Giudice M, Capristo M, Amelio R, Rocco A, Fusco N, Brunese FP. Combined fluticasone propionate/salmeterol (diskus) vs fluticasone propionate (Diskus) in the control of persistent asthma in children [D78]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
142. Molimard M, Le Gros V, Bourdeix I. Efficacy of formoterol and beclomethasone dry powder capsules in asthmatic patients sub-optimally controlled with the fixed combination formoterol-budesonide (ALLIANCE study). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 261S.
143. Moretti A, Canonica GW, Sanguinetti CM, Mangrella M, Stabilini M. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol controls asthma symptom severity and maintains lung function with a lower overall dose than fixed dosing: results of an Italian study. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 259S.
144. Morice AH, Hochmuth L, Puterman A, Arheden L, Beckman O. Comparable safety of a novel budesonide/formoterol pMDI versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl 1): S3.
145. Morice AH, Osmanliev D, Arheden L, Beckman O. Therapeutic equivalence of a novel budesonide/formoterol pMDI versus budesonide/formoterol Turbuhaler in adolescents and adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl 1): S2.
146. Nathan R, Mitchell D, Condemi J, Heller A, Schoaf L, Herrie M et al. Cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA MDI in adolescent and adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A863.
147. Nathan R, Woodring A, Baitinger L, Prillaman B, Faris M, House K et al. The salmeterol/fluticasone propionate diskus combination decreases the incidence of exacerbations compared to treatment with salmeterol or fluticasone propionate alone. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 123S.

148. Nathan RA, Kalberg C, Jones S, Emmett A, Rickard K, Dorinsky PM. Effect of fluticasone propionate/salmeterol combination product on activity induced bronchospasm in patients with persistent asthma [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1 Suppl 1): S236.
149. Nathan RA, Mitchell D, Condemi J, Heller A, Schoaf L, Herrle M et al. Cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis safety of fluticasone propionate/salmeterol hfa mdi in adolescent and adult patients with asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
150. Nathan RA, Philpot E, Faris M, Prillaman B, Yancey S, Dorinsky P. In patients taking fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus for asthma, the addition of fluticasone propionate nasal spray 200µg QD to treat concomitant allergic rhinitis has a safety profile comparable to the addition of montelukast 10mg QD or placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S202.
151. Nelson H, Chervinsky P, Greos L, Pelskow W, Baitinger L, Scott C et al. The salmeterol/fluticasone propionate combination product improves asthma control compared with the individual products in asthmatics treated with prn short-acting beta2-agonists alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A196.
152. Nelson H, Stauffer J, Yancey S, Prillaman B, Sutton L, Dorinsky. In patients with both uncontrolled asthma and allergic rhinitis, montelukast added to fluticasone propionate/salmeterol provides no additional clinical improvements in overall asthma control regardless of baseline asthma severity [A49]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA
153. Nelson HS, Yancey S, Waitkus-Edwards K, Prillaman B, Philpot E, Dorinsky P. In patients taking fluticasone propionate/salmeterol 100/50µg Diskus for asthma, fluticasone propionate nasal spray 200µg QD is superior to montelukast 10mg QD in the treatment of allergic rhinitis in patients with coexistent allergic rhinitis: implication for the one airway hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S200.
154. Nowak D, Volmer T, Trautmann M, Tews JT. Salmeterol/fluticasone propionate combination (50/250 µg) twice daily provides better outcomes than alternative asthma therapies: results of the German 'real life' study. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 126S.
155. O'Byrne P, Barnes P, Rodriguez Roisin R, Runnerstrom E, Standstrom T, Svensson K et al. Low dose inhaled budesonide with and without formoterol in steroid free patients with mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A862.
156. O'Byrne PM, Godard P, Pistolesi M, Ekström T. Single inhaler therapy with budesonide/formoterol improves asthma control compared with fixed dosing with

budesonide/formoterol or a higher dose of budesonide alone [J93]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

157. O'Connor TM, Kelly MM, Leigh R, Otis J, Gauvreau GM, Gauldie J et al. Anti-inflammatory effects of inhaled budesonide combined with formoterol after allergen challenge in subjects with atopic asthma [G35]. American Thoracic Society 102nd International Conference; 19.-24.05.2006; San Diego, USA

158. Oien T, Tilling B, Kotaniemi J. 12 weeks comparing salmeterol/fluticasone propionate (SFC, 50/100 microg b.d. diskus) versus fluticasone propionate (FP, 250 microg b.i.diskus) as first-line regular asthma treatment. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 236S.

159. Olsson P, Ställberg B, Ekström T, Lindarck N, Jörgensen LA. Adjustable maintenance treatment of asthma with budesonide and formoterol in a single inhaler. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 397S.

160. Oppenheimer J, Stauffer J, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman B, Sutton L et al. "Stepping down" from fluticasone propionate/salmeterol 100/50mcg diskus results in loss of asthma control [J94]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

161. Overbeck SE, Mulder PGH, Baelemans SMI, Hoogsteden HC, Prins JB. Comparison of budesonide plus formoterol with budesonide alone on airway inflammation in mild asthmatics [C36]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA

162. Ozkaya O, Turktas I, Cengizlier R. Low dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in children with bronchial asthma [P365]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.

163. Pauwels R, Smiltena I, Bagdonas A, Eliraz E, Firth R. Seretide 50/100 once daily is more effective than budesonide 400 mcg once daily in mild asthma [J81]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

164. Pauwels R, Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T et al. Can total control of asthma be achieved? The results of the GOAL study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl 1): S276.

165. Pauwels R, Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T et al. Aiming for total control of asthma reduces the risk of exacerbations: a comparison of salmeterol/fluticasone propionate vs fluticasone propionate alone [J87]. American Thoracic Society 100th International Conference; 21.-26.05.2004; Orlando, USA

166. Perlman DS, Kent E, Lanz MJ, Peden D, Baitinger L, Herrle M et al. Fluticasone propionate/salmeterol hfa mdi has a rapid onset of effect in asthmatics treated with short or long-acting beta2-agonists ba or inhaled corticosteroids ics. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
167. Pieters W, Ringdal N, Aubier M, Chapman KR, Huskisson SC. A new inhaler combination containing salmeterol and fluticasone propionate is well-tolerated in longterm use. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 20S.
168. Pieters WR, Sondhi S, Price MJ, Thwaites RM, Nyth A. The cost effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate 50/500 microgramm combination inhaler versus fluticasone propionate 500 microgramm in patients with chronic asthma. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 370S.
169. Pieters WR, Wilson KK, Smith HCE, Tamminga JJ. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination product and fluticasone propionate/montelukast in asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
170. Pistolesi M, Godard P, Albers R, Ekström T. Budesonide/formoterol single inhaler therapy (SiT) provides superior asthma control compared with fixed dose (FD) budesonide or budesonide/formoterol in patients with severe persistent asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 509S.
171. Pohl W, Vetter N, Zwick H, Hrubos W. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing (AMD) improves health related quality of life (HRQL) compared with high dose budesonide (AMD). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 311S.
172. Pohunek P, Kuna P, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 379S.
173. Polos PG. Montelukast or salmeterol added to fluticasone in uncontrolled asthma: a subgroup analysis of the IMPACT study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S126.
174. Postolache P, Petrescu O. Evaluation of therapeutical effects of salmeterol and fluticasone propionate in asthma using quality of life questionnaire of Juniper and Guyatt. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 155S.
175. Postolache PA, Petrescu OP. Quality of life questionnaire and indirect provocation test as measure of therapeutical effects of fluticasone and salmeterol in asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 287S.

176. Price D, Haughney J, Rosen JP, Morrison K. Switching to symbicort from beclomethasone dipropionate (BDP) with or without salmeterol significantly improved symptom severity in patients with moderate asthma [C40]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA
177. Price D, Williams A, Yoxall S, Gauthier A. Quality of life of stable dose treatment with salmeterol/fluticasone (SFC) compared with adjustable maintenance dosing (AMD) with formoterol/budesonide (FBC). *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 252S.
178. Price MJ, Sondhi S, Yan S, Nyth A, House K. Salmeterol/fluticasone propionate combination inhaler is more cost effective than fluticasone propionate in patients with asthma [P2459]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien.
179. Rance L, Musin L. Asthma management costs in Canada are lower with combination fluticasone propionate/salmeterol (250/50mcg bid) in as single inhaler than with budesonide 800mcg bid plus eformoterol 12 mcg bid via separate inhalers. *Chest* 2002; 122(4): 6S.
180. Reese PR, Mahajan P, Woodring A. Salmeterol/fluticasone propionate combination product improves quality of life in asthma patients. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 35S.
181. Renzi PM, Frassen E, Stat P, Watson EG. Salmeterol/fluticasone propionate diskus (ADVAIR) 50/100mcg bid improves asthma outcomes compared with fluticasone propionate (FLOVENT) diskus 100mcg bid when used as initial maintenance treatment in adult and adolescent subjects with symptomatic persistent asthma [F65]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
182. Ringdal N, Chapman KR, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Asthma control with salmeterol and fluticasone propionate (50/500µg) given twice daily in a single combination Diskus (Accuhaler) inhaler compared to salmeterol 50 µg and fluticasone propionate 250 µg given twice daily via two separate Diskus inhalers. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 36S.
183. Ringdal N, Chovan L, Chuchalin AG, Whitehead PJ. Advair Seretide (250µg/50µg bid) shows exacerbation benefit over budesonide 800µg + formoterol 12µg in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A866.
184. Ringdal N, Chuchalin AG, Chovan L, Whitehead PJ. A comparison of advair/seretide (salmeterol 50 µg/fluticasone propionate 250 µg bid) with formoterol 12 µg + budesonide 800 µg bid in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A196.
185. Ringdal N, Weber HH, Eliraz A, Pruzinec P, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100mcg bid is more effective than the combination of fluticasone

propionate 100mcg bid plus montelukast 10mg once daily. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

186. Ringdal NR, Chovan L, Chuchalin AG, Whitehead PJ. Advair Seretide (250/50µg bid) shows exacerbation benefit over budesonide plus formoterol bid in moderate-severe asthma. Annual Thoracic Society 97th International Conference; San Francisco CA 2001: D31.

187. Rodriguez JM, Sondhi S. Economic evaluation of salmeterol/fluticasone propionate combination vs budesonide/formoterol in Spain. Eur Respir J 2003; 22(Suppl 45): 356S.

188. Rojas RA, Paluga I, Goldfrad CH, Duggan MT. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50µg BD is significantly superior to fluticasone propionate 250µg BD as initial maintenance therapy in moderate asthma [G14]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA

189. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Callréus T et al. Symbicort is as effective and well tolerated as budesonide and formoterol delivered via separate inhalers. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(Suppl 8): A567.

190. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PB. Budesonide and formoterol in a single inhaler is safe and effective in the treatment of asthma. Eur Respir J 2001; 18(Suppl 33): 159S.

191. Rosenhall L, Stahl E, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PBF. Health-related quality of life and asthma control in patients using symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler). American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

192. Rosenhall L, Stahl E, Heinig JH, Lindqvist A, Leegard J, Bergqvist PB. Health-related quality of life and asthma control in patients treated with budesonide and formoterol in a single inhaler. Eur Respir J 2001; 18(Suppl 33): 46S.

193. Rosenthal RR, Blake K, Streck M, Lange M, House KW, Vandermeer K et al. Fluticasone propionate/salmeterol Diskus combination product provides superior asthma control compared with fluticasone propionate and salmeterol alone in patients previously receiving PRN short-acting beta2-agonists alone. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(1 Suppl 1): S245.

194. Sahn S, Yancey S, Reilly D, Edwards L, Rickard K, Dorinsky P. The fluticasone propionate/salmeterol (FSC) combination product 100/50 mcg BID is steroid sparing in patients who require FP250 mcg bid for asthma stability [P417]. Chest 2002: 68th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians; 02.-07.11.2002; San Diego, USA 2002.

195. Sahu GN, Mania RN, Panigrahi MK, Ninan M. Comparison of inhaled salmeterol and budesonide with salmeterol and fluticasone propionate in patients with moderate to severe asthma. *Indian Journal of Allergy Asthma and Immunology* 2004; 18(2): 100-101.
196. Sanguinetti CM, Canonica GW, Moretti AM, Mangrella M. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower than average dose than fixed dosing: results of a study in Italy. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 411S.
197. Schauer U, Bracamonte T, Emeryk A, Balsara S, Athisegaran R. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100mcg b.i.d. delivered via Diskus<sup>®</sup> or CFC-free metered dose Inhaler (MDI) in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 311S.
198. Schoaf L, Emmett A, House K, Matthews T, Dorinsky P. Treatment response to fluticasone propionate / salmeterol combination product in three ethnic groups. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(8 Suppl): A568.
199. Schreurs A, Van Helmond HLM, Schijen LPM, Greefhorst LPM, Mulder PGH. A multi-centre doubleblind randomised study examining the clinical outcome of treatment of the first asthma exacerbation with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination product versus prednisolone. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 287S.
200. Schreurs AJ, Van Noord JA, Mulder PG. Fluticasone propionate (FP) and salmeterol xinafoate (SLM) in patients with mild to moderate asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 29): 19S.
201. Scott C, Wu W, Ellsworth A, Crim C. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol DISKUS and fluticasone propionate DISKUS and HFA in children. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 161S.
202. Sears MR, McIvor A, Becker A, Fitzgerald M, Boulet LP, Ernst P et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing effectively improves asthma symptom severity: a multicentre Canadian study. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 258S.
203. Sovani MP, Whale CI, Osborne J, Cooper S, Mortimer K, Harrison TW. The effect of providing a single inhaler containing formoterol and budesonide to be used once daily and as required on inhaled budesonide use and asthma control in poorly compliant patients. *Thorax* 2004; 59(Suppl 2): 11.
204. Ställberg B, Olsson P, Ekström T, Lindark N. Fewer asthma patients experience exacerbations with budesonide/formoterol in a single inhaler using adjustable versus fixed dosing. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 438S.

205. Stanford R, Dorinsky P, Crim C, Yancey S, Edwards L, Rickard K. Reduction in asthma related exacerbations and exacerbation related costs during initial maintenance therapy with fluticasone propionate/salmeterol combination product versus montelukast or fluticasone propionate alone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S143.
206. Stanford RH, Borker R, Dorinsky P, Pepsin P, Kalberg C, Emmett A et al. The costs and efficacy of fluticasone propionate/salmeterol combination versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma [P422]. *Chest* 2002: 68th Annual Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians; 02.-07.11.2002; San Diego, USA 2002.
207. Stelmach I, Grzelewski T, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial on the effect of treatment with montelukast, budesonide, montelukast with budesonide, formoterol with budesonide on lung function and clinical symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl): S151.
208. Strand AM. Initiation of treatment with the salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination product is better than inhaled steroid alone (FP) in asthmatic patients symptomatic on short-acting bronchodilator alone. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): 410S.
209. Sue-Chu M, Wallin A, Wilson S, Ward J, Sandstrom T, Djukanovic R et al. Bronchial biopsy study in asthmatics treated with low and high dose fluticasone propionate (FP) compared to low dose FP combined with salmeterol. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl 30): 124S.
210. Syamsi L, Yunus F, Wiyono WH, Mangunegord H, Jusuf A, Prasetyo S. Effectivity of combination inhaled salmeterol/flutikason 2 times 50/250 µg/day compared flutikason 2 times 500 µg/day in moderate asthma persistent. *Respirology* 2004; 9(Suppl 3): A91.
211. Tal A, Simon G, Vermeulen JH. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) is effective and well tolerated in children with asthma. *American Thoracic Society 97th International Conference*; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
212. Teper AM, Zaragoza SM, Lubovich S, Rodriguez VA, Venalago C, Kofman CD et al. Effect of fluticasone propionate (FP) with or without salmeterol (S) on bronchial reactivity (BR) in children with mild to moderate persistent asthma [A5]. *American Thoracic Society 101st International Conference*; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
213. Van den Berg N, Pyke S. Overall control of moderate paediatric asthma with salmeterol/fluticasone propionate (FP) 50/100 mcg bd combination dry powder inhaler. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 456S.
214. Van der Woude HJ, Winter TH, Boorsma M, Bergqvist PB, Aalbers R. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) provides rapid relief of methacholine-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A864.

215. Van der Woude HJ, Winter TH, Boorsma M, Bergqvist PBF, Aalbers A. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) provides rapid relief on methacholine-induced bronchoconstriction. Annual Thoracic Society 97th International Conference 2001: D31.
216. Venge P, Dahl R, Faurschou P, Jeffery P. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluticasone propionate and salmeterol in asthma: eosinophil luminal accumulation and mediator release. *Eur Respir J* 1997; 10(Suppl 25): 445S.
217. Vermeulen JH, Simon G, Tal A. Symbicort (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves lung function in asthmatic children aged 4-17 years. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
218. Vogelmeier C, D'Urzo A. Maintenance plus as-needed budesonide/formoterol vs salmeterol/fluticasone in a real-life setting. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl 49): 430S.
219. Vogelmeier C, D'Urzo A, Jaspal M, Merino JM, Johansson G, Boulet S. Symbicort for both maintenance and relief reduces exacerbations compared with a titration of Seretide (Advair) in patients with asthma: a real life study [F67]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA
220. Wang C, Lin K, Sun K, Cheng X, Wang J, Zhao Z et al. Relationship between the levels of asthma control and airway inflammation impacting of combination therapy on salmeterol/fluticasone propionate. *Respirology* 2005; 10(Suppl 3): A195.
221. Ward C, Bao XH, Bish R, Li X, Orsida B, Bamford T et al. Effect of supplementary inhaled fluticasone propionate (FP) salmeterol and placebo therapy on BAL lymphocyte activation in asthmatics on low dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 155S.
222. Welte T, Aalbers R, Naya I. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing (B/F AMD) reduces the burden of asthma more effectively than fixed dosing (FD) with B/F or salmeterol/fluticasone (S/FL). *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 508S.
223. Wilson SJ, Ward JA, Djukanovic R, Wallin A, Sue Chu M, Sandstrom T et al. Effects of high and low dose inhaled fluticasone propionate (FP) compared to low dose FP combined with salmeterol (SAL) on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A196.
224. Wrońska J, Chazan R, Safianowska A, Mazurek J, Grubek-Jaworska H. The effect of two month's treatment with fluticasone (F) at a dose of 500 mg per day versus fluticasone at a dose of 250 mg per day plus salmeterol (S) 100 mg per day in patients with moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 302S.

225. Zetterström O, Buhl R, Mellem H. Efficacy and safety of symbicort budesonide and formoterol in a single inhaler in adults with asthma. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.

226. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. Efficacy and safety of a new single inhaler product containing both budesonide and formoterol in adult asthma. Eur Respir J 2000; 16(Suppl 31): 455S.

227. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. The new single inhaler product containing both budesonide/formoterol improves asthma control in adults. Eur Respir J 2000; 16(Suppl 31): 455S.

228. Zhaharov TV, Kamenov SS, Kamenov BA. Improvements in FEV and PEF were greater with salmeterol/fluticasone (S/F) than with beclamethasone dipropionate (BDP). Eur Respir J 2004; 24(Suppl 48): 379S.

### **Anhang C-3: Liste der gescreenten systematischen Übersichten**

#### **Liste der gescreenten systematischen Übersichten für die neuen Fragestellungen aus A07-01**

1. Doull I, Price D, Thomas M, Hawkins N, Stamuli E, Tabberer M et al. Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 1147-1159.
2. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1): E8.
3. Tano B, Pathak D, Hoffmann S. Cost-effectiveness of Advair: fluticasone propionate and salmeterol combination. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2003; 3(6): 741-747.

#### **Liste der gescreenten systematischen Übersichten für A05-13**

1. Doull I, Price D, Thomas M, Hawkins N, Stamuli E, Tabberer M et al. Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 1147-1159.
2. Edwards SJ, Gruffydd-Jones K, Ryan DP. Systematic review and meta-analysis of budesonide/formoterol in a single inhaler. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 1809-1820.
3. Remington TL, Heaberlin AM, DiGiovine B. Combined budesonide/formoterol turbuhaler treatment of asthma. *Ann Pharmacother* 2002; 36(12): 1918-1928.
4. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1): E8.
5. Tano B, Pathak D, Hoffmann S. Cost-effectiveness of Advair: fluticasone propionate and salmeterol combination. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2003; 3(6): 741-747.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale: Abschlussbericht; Auftrag A05-13 [Online]. 30.03.2007 [Zugriff am 09.05.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-13\\_Abschlussbericht\\_Fixe\\_Kombinationen\\_aus\\_ICS\\_und\\_LABA\\_bei\\_Asthma\\_bronchiale.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-13_Abschlussbericht_Fixe_Kombinationen_aus_ICS_und_LABA_bei_Asthma_bronchiale.pdf).

**Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmer**

D-1: Kurzbeschreibung der bislang unveröffentlichten Studie SAM40048

D-2: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien

### D-1.1 Kurzbeschreibung der Studie SAM40048

Die Studie SAM40048 [64] war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, parallele Phase IV Studie, in der eine fixe Kombination von Salmeterol 50 µg und Fluticason 250 µg im Kombinations-Diskus mit einer fixen Kombination von Formoterol 6 µg und Budesonid 200 µg im Kombinations-Turbohaler verglichen wurde. Zusätzlich zum Verum wurde in jedem Behandlungsarm ein Placebo im komplementären Inhalationsgerät verabreicht. Die Medikation wurde jeweils 2-mal täglich eingenommen.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Veränderung von FEV<sub>1</sub>, dargestellt als % Sollwert, nach 12 Wochen Behandlung gegenüber Studienbeginn. Sekundäre Zielkriterien waren u. a. der Asthma-Symptom-Score (Tag/Nacht), symptomfreie Tage, Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation, sowie das Auftreten von Asthma-Exazerbationen und unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer „vorher generierten“ Zufallsreihenfolge zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken (Blocklänge nicht bekannt). Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten sollte die jeweils kleinste noch verfügbare Behandlungsnummer zugeteilt werden. Diese Reihenfolge sollte gesondert während des Datenmanagements überprüft werden

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Als Bedarfsmedikation wurde in der Run-in-Phase und in der Behandlungsphase Salbutamol eingesetzt. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie nach 4, 8 und 12 Wochen Therapie statt. Die Patienten dokumentierten Asthma-Symptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation und den PEF (Peak Expiratory Flow) in einem Tagebuch. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden ([http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/studylist.asp](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/studylist.asp)). Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

**Anhang D-2: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien**

Tabelle D-2.1: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils symptomfreier Tage während des jeweiligen Zeitraums, Daten aus den Studienberichten

Studie	Prozentsatz symptomfreier Tage	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 128 (85 %)	N = 156 135 (87 %)	N = 150 73 (49 %)	N = 156 75 (48 %)
	> 25-50	17 (11 %)	18 (12 %)	11 (7 %)	14 (9 %)
	> 50-75	5 (3 %)	3 (2 %)	10 (7 %)	11 (7 %)
	> 75 - < 100	0	0	26 (17 %)	23 (15 %)
	100	0	0	30 (20 %)	33 (21 %)
$p^a = 0,843$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 109 71 (65 %)	N = 110 66 (60 %)	N = 109 32 (29 %)	N = 110 27 (25 %)
	> 25 - 50	21 (19 %)	27 (25 %)	6 (6 %)	6 (5 %)
	> 50 - 75	15 (14 %)	14 (13 %)	18 (17 %)	19 (17 %)
	> 75 - < 100	1 (1 %)	1 (1 %)	28 (26 %)	21 (19 %)
	100	1 (1 %)	2 (2 %)	25 (23 %)	37 (34 %)
$p^a = 0,446$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 161 (95 %)	N = 185 164 (89 %)	N = 169 79 (47 %)	N = 185 99 (54 %)
	> 25 - 50	7 (4 %)	17 (9 %)	20 (12 %)	16 (9 %)
	> 50 - 75	0	3 (2 %)	22 (13 %)	31 (17 %)
	> 75 - < 100	1 (1 %)	1 (1 %)	29 (17 %)	24 (13 %)
	100	0	0	19 (11 %)	15 (8 %)
$p^a = 0,307$					
van den Berg 2000	≤ 25	N = 121 66 (55 %)	N = 127 75 (59 %)	N = 121 32 (26 %)	N = 127 35 (28 %)
	> 25 - 50	25 (21 %)	28 (22 %)	7 (6 %)	16 (13 %)
	> 50 - 75	23 (19 %)	18 (14 %)	16 (13 %)	16 (13 %)
	> 75 - < 100	3 (2 %)	4 (3 %)	41 (34 %)	36 (28 %)
	100	4 (3 %)	2 (2 %)	25 (21 %)	24 (19 %)
$p^a = 0,473$					
a: p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

Tabelle D-2.2: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils symptomfreier **Nächte** während des jeweiligen Zeitraums

Studie	Prozentsatz symptomfreier Nächte	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 82 (55 %)	N = 155 79 (51 %)	N = 150 49 (33 %)	N = 155 51 (33 %)
	> 25 - 50	26 (17 %)	31 (20 %)	4 (3 %)	12 (8 %)
	> 50 - 75	15 (10 %)	11 (7 %)	15 (10 %)	16 (10 %)
	> 75 - < 100	7 (5 %)	16 (10 %)	32 (21 %)	22 (14 %)
	100	20 (13 %)	18 (12 %)	50 (33 %)	54 (35 %)
$p^a = 0,774$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 109 42 (39 %)	N = 110 43 (39 %)	N = 109 18 (17 %)	N = 110 18 (16 %)
	> 25 - 50	31 (28 %)	30 (27 %)	10 (9 %)	5 (5 %)
	> 50 - 75	21 (19 %)	25 (23 %)	17 (16 %)	15 (14 %)
	> 75 - < 100	6 (6 %)	2 (2 %)	26 (24 %)	32 (29 %)
	100	9 (8 %)	10 (9 %)	38 (35 %)	40 (36 %)
$p^a = 0,417$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 84 (50 %)	N = 185 90 (49 %)	N = 169 49 (29 %)	N = 185 68 (37 %)
	> 25 - 50	27 (16 %)	39 (21 %)	12 (7 %)	15 (8 %)
	> 50 - 75	20 (12 %)	19 (10 %)	17 (10 %)	22 (12 %)
	> 75 - < 100	12 (7 %)	14 (8 %)	36 (21 %)	31 (17 %)
	100	26 (15 %)	23 (12 %)	55 (33 %)	49 (26 %)
$p^a = 0,133$					
Van den Berg 2000	≤ 25	N = 121 35 (29 %)	N = 127 39 (31 %)	N = 121 18 (15 %)	N = 127 23 (18 %)
	> 25 - 50	26 (21 %)	24 (19 %)	4 (3 %)	7 (6 %)
	> 50 - 75	27 (22 %)	31 (24 %)	14 (12 %)	18 (14 %)
	> 75 - < 100	13 (11 %)	15 (12 %)	45 (37 %)	38 (30 %)
	100	20 (17 %)	18 (14 %)	40 (33 %)	41 (32 %)
$p^a = 0,432$					
a: p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren					
N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

Tabelle D-2.3: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils von **Tagen** ohne Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums, Daten aus den Studienberichten

Studie	Prozentsatz von Tagen ohne Bedarfs-Medikation	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 114 (76 %)	N = 156 125 (80 %)	N = 150 68 (45 %)	N = 156 59 (38 %)
	> 25 - 50	12 (8 %)	13 (8 %)	5 (3 %)	17 (11 %)
	> 50 - 75	11 (7 %)	9 (6 %)	11 (7 %)	13 (8 %)
	> 75 - < 100	1 (1 %)	2 (1 %)	28 (19 %)	24 (15 %)
	100	12 (8 %)	7 (4 %)	38 (25 %)	43 (28 %)
$p^a = 0,498$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 110 59 (54 %)	N = 110 54 (49 %)	N = 110 23 (21 %)	N = 110 18 (16 %)
	> 25 - 50	13 (12 %)	18 (16 %)	7 (6 %)	8 (7 %)
	> 50 - 75	22 (20 %)	16 (15 %)	13 (12 %)	13 (12 %)
	> 75 - < 100	5 (5 %)	10 (9 %)	30 (27 %)	23 (21 %)
	100	11 (10 %)	12 (11 %)	37 (34 %)	48 (44 %)
$p^a = 0,317$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 124 (73 %)	N = 186 139 (75 %)	N = 169 45 (27 %)	N = 186 62 (33 %)
	> 25 - 50	22 (13 %)	17 (9 %)	16 (9 %)	24 (13 %)
	> 50 - 75	14 (8 %)	9 (5 %)	28 (17 %)	36 (19 %)
	> 75 - < 100	4 (2 %)	8 (4 %)	49 (29 %)	33 (18 %)
	100	5 (3 %)	13 (7 %)	31 (18 %)	31 (17 %)
$p^a = 0,047$					
Van den Berg 2000	≤ 25	N = 121 40 (33 %)	N = 127 42 (33 %)	N = 121 10 (8 %)	N = 127 15 (12 %)
	> 25 - 50	13 (11 %)	21 (17 %)	8 (7 %)	5 (4 %)
	> 50 - 75	24 (20 %)	19 (15 %)	12 (10 %)	15 (12 %)
	> 75 - < 100	13 (11 %)	13 (10 %)	43 (36 %)	42 (33 %)
	100	31 (26 %)	32 (25 %)	48 (40 %)	50 (39 %)
$p^a = 0,470$					
a: p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren					
N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

Tabelle D-2.4: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils von **Nächten** ohne Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums, Daten aus den Studienberichten

Studie	Prozentsatz von Nächten ohne Bedarfs-Medikation	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 57 (38 %)	N = 155 67 (43 %)	N = 150 31 (21 %)	N = 155 38 (25 %)
	> 25 - 50	19 (13 %)	16 (10 %)	8 (5 %)	7 (5 %)
	> 50 - 75	20 (13 %)	16 (10 %)	10 (7 %)	18 (12 %)
	> 75 - < 100	8 (5 %)	12 (8 %)	36 (24 %)	26 (17 %)
	100	46 (31 %)	44 (28 %)	65 (43 %)	66 (43 %)
$p^a = 0,420$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 110 35 (32 %)	N = 109 24 (22 %)	N = 110 13 (12 %)	N = 110 8 (7 %)
	> 25 - 50	14 (13 %)	20 (18 %)	6 (5 %)	7 (6 %)
	> 50 - 75	22 (20 %)	24 (22 %)	12 (11 %)	12 (11 %)
	> 75 - < 100	19 (17 %)	9 (8 %)	26 (24 %)	28 (25 %)
	100	20 (18 %)	32 (29 %)	53 (48 %)	55 (50 %)
$p^a = 0,826$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 50 (30 %)	N = 186 53 (28 %)	N = 169 16 (9 %)	N = 186 34 (18 %)
	> 25 - 50	18 (11 %)	36 (19 %)	14 (8 %)	14 (8 %)
	> 50 - 75	20 (12 %)	30 (16 %)	16 (9 %)	28 (15 %)
	> 75 - < 100	24 (14 %)	18 (10 %)	39 (23 %)	45 (24 %)
	100	57 (34 %)	49 (26 %)	84 (50 %)	65 (35 %)
$p^a = 0,002$					
Van den Berg 2000	≤ 25	N = 120 14 (12 %)	N = 126 16 (13 %)	N = 121 5 (4 %)	N = 126 9 (7 %)
	> 25 - 50	18 (15 %)	9 (7 %)	0	4 (3 %)
	> 50 - 75	20 (17 %)	18 (14 %)	7 (6 %)	5 (4 %)
	> 75 - < 100	11 (9 %)	17 (13 %)	37 (31 %)	33 (26 %)
	100	57 (48 %)	66 (52 %)	72 (60 %)	75 (60 %)
$p^a = 0,849$					
a: p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren					
N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

**Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und externen Reviewer**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und externen Reviewer. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

## Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Muche-Borowski, Cathleen, Dr.	nein							
Lühmann, Dagmar, Dr.	nein							
Schramm, Susanne, Dipl. Psych.	nein							
Schäfer, Torsten, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## Externe Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Köhler, Dieter, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Richter, Bernd, Priv-Doz. Dr.	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

**Anhang F: Studien zum Vergleich von Budesonid/Formoterol im MDI und Budesonid/Formoterol im DPI**

Studie	Design	Patienten	Ergebnisse		
			Studienbeginn	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenvergleich
SD-039-0681 Morice 2007 [101,105]	RCT, doppelblind, double-dummy, Run-in: 2 W, Behandlung: 12 W <i>Bud 200 µg pMDI (2 Inhalationen bid); N=217 (nicht relevant für Fragestellung pMDI vs. DPI)</i> Bud/Form 160/4,5 µg DPI (2 Inhalationen bid); N=229 Bud/Form 160/4,5 µg pMDI (2 Inhalationen bid); N=234 alle Gruppen: + Terbutalin bei Bedarf	Jugendliche und Erwachsene, ≥ 12 Jahre, Asthadiagnose ≥ 6 Monate, FEV <sub>1</sub> 50-90 %; Asthma-Symptomatik unter ICS Bud/Form DPI: mittleres Alter: 39 (11-78) FEV <sub>1</sub> : 69 (50-90) % Bud/Form pMDI: mittleres Alter: 40 (12-78) FEV <sub>1</sub> : 71 (39-92) %	Asthma-Symptom-Score Bud/Form DPI: 2,0 Bud/Form pMDI: 1,9 Symptomfreie Tage [%] Bud/Form DPI: 12 Bud/Form pMDI: 12 Nächte mit Erwachen [%] Bud/Form DPI: 32 Bud/Form pMDI: 29 Tage mit Asthma-Kontrolle [%] Bud/Form DPI: 10 Bud/Form pMDI: 10 AQLQ [Score zu Studienbeginn] Bud/Form DPI: 4,62 Bud/Form pMDI: 4,70 Unerwünschte Ereignisse [N (%)] Bud/Form DPI: 66 (29) Bud/Form pMDI: 70 (30) Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [N (%)] Bud/Form DPI: 4 (2) Bud/Form pMDI: 11 (5)	-0,84 -0,70 34 28 -16 -17 33 27 [ 56 52	n. s.  p < 0,05  n. s.  p < 0,05  n. s.

Studie	Design	Patienten	Ergebnisse			
			Studienbeginn	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenvergleich	
SD-039-0682 Morice 2008a [100,104]	RCT, doppelblind, double-dummy, Run-in: 2 W, Behandlung: 12 W <i>Bud 100 µg pMDI (2 Inhalationen bid); N=207 (nicht relevant für Fragestellung pMDI vs DPI)</i>  Bud/Form 80/4,5 µg DPI (2 Inhalationen bid); N=212  Bud/Form 80/4,5 µg pMDI (2 Inhalationen bid); N=203  alle Gruppen: + Terbutalin bei Bedarf	Kinder, 6-11 Jahre, Asthadiagnose $\geq$ 6 Monate, PEF 50-85 %; Asthma-Symptomatik unter ICS  Bud/Form DPI: mittleres Alter: 8 (6-11) FEV <sub>1</sub> : 80 (43-131) %  Bud/Form pMDI: mittleres Alter: 8 (6-11) FEV <sub>1</sub> : 89 (45-132) %	Asthma-Symptom-Score			
			Bud/Form DPI	1,5	-0,77	n. s.
			Bud/Form pMDI:	1,6	-0,68	
			Symptomfreie Tage [%]			
			Bud/Form DPI	19	37	n. s.
			Bud/Form pMDI:	18	35	
			Nächte mit Erwachen [%]			
			Bud/Form DPI	14	-8	n. s.
			Bud/Form pMDI:	15	-8	
			Tage mit Asthma-Kontrolle [%]			
			Bud/Form DPI	16	38	n. s.
			Bud/Form pMDI:	16	35	
			PAQLQ [Score zu Studienbeginn]			
			Bud/Form DPI	5,58	51	n. s.
Bud/Form pMDI:	5,53	52				
Unerwünschte Ereignisse [N (%)]						
Bud/Form DPI	100 (47)					
Bud/Form pMDI:	92 (45)					
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [N (%)]						
Bud/Form DPI	3 (1)					
Bud/Form pMDI:	1 (1)					

Studie	Design	Patienten	Ergebnisse
SD-039-0715 Morice 2008b [102,103]	RCT, offen, Behandlung: 52 W  Bud/Form 160/4,5 µg DPI (2 Inhalationen bid); N=227  Bud/Form 160/4,5 µg pMDI (2 Inhalationen bid); N=446  alle Gruppen: + Terbutalin bei Bedarf	Jugendliche und Erwachsene, ≥ 12 Jahre, Asthmad Diagnose ≥ 6 Monate, FEV <sub>1</sub> ≥ 50 %; Bedarf an SABA oder LABA unter ICS  Bud/Form DPI: mittleres Alter: 40 (1-79) FEV <sub>1</sub> : 80 (46-157) %  Bud/Form pMDI: mittleres Alter: 40 (12-85) FEV <sub>1</sub> : 82 (42-165) %	Schwere Asthma-Exazerbationen  Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Inzidenz aus der Kaplan-Meier-Auswertung [Ereignisse/Patient/Jahr] Bud/Form DPI 0,17 Bud/Form pMDI: 0,13  Patienten mit Exazerbationen [N (%)] Bud/Form DPI 29 (13) Bud/Form pMDI: 48 (11)  Zahl der Exazerbationen [Ereignisse (Ereignisse/Patient/Jahr)] Bud/Form DPI 43 (0,189) Bud/Form pMDI: 64 (0,143)  Orale Steroide, Patienten [N (%); Ereignisse] Bud/Form DPI 20 (9); 26 Bud/Form pMDI: 37 (8); 46  Hospitalisierung/Notaufnahme [N (%); Ereignisse] Bud/Form DPI 4 (2); 4 Bud/Form pMDI: 4 (1); 4  Orale Steroide und Krankenhausaufnahme/Notaufnahme [N (%); Ereignisse] Bud/Form DPI 9 (4); 13 Bud/Form pMDI: 11 (2); 11  Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [N (%); Ereignisse] Bud/Form DPI 15 (7); 28 Bud/Form pMDI: 32 (7); 44  Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [N (%)] Bud/Form DPI 2 (1) Bud/Form pMDI: 12 (3)

p = 0,14

RR 1,19; 95% KI  
[0,77;1,83]Berechnung  
IQWiG



**Anhang G: Übersicht über die mit den Stellungnahmen eingereichten Beobachtungsstudien**

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
Godard et al. Presse Méd 2005; 34: 1351	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Querschnittserhebung (cross sectional survey) der Asthma-Kontrolle bei Patienten (retrospektive Selbsteinschätzung) und behandelnden Ärzten (retrospektive Fremdeinschätzung) sowie der Interventionen und Risikofaktoren</li> <li>• keine Confounderkontrolle dokumentiert</li> <li>• Erhebung der Adhärenz mit einem Fragebogen</li> <li>• Neben den in der Stellungnahme genannten Faktoren, die die Asthma-Kontrolle beeinflussen (Gebrauch der Fixkombination und Compliance), ergab die Untersuchung (multivariate Analyse) ebenfalls eine Assoziation zwischen Asthma-Kontrolle und Raucherstatus, Body Mass Index, Alter, Zahl der verwendeten Medikamente, Asthmaschweregrad und Geschlecht.</li> <li>• Der in der Stellungnahme von AstraZeneca zitierte Vorteil der Fixkombination aus dieser Analyse bestand im Vergleich zur ICS-Monotherapie, nicht im Vergleich zur freien Kombination von ICS und LABA.</li> </ul>
Marceau et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 118(3): 574-581	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gematchte retrospektive Kohortenstudie zur Therapieadhärenz von Patienten mit fixer vs. freier ICS/LABA Kombination</li> <li>• potenzielle Confounder genannt und Confounderkontrolle dokumentiert (Adjustierung der Effektschätzer für obvious biases)</li> <li>• Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab</li> <li>• Patientencharakteristika: Patienten, die neu mit einer freien Kombination von ICS und LABA beginnen, scheinen zu Behandlungsbeginn trotz des angesetzten Matchings schwereres Asthma zu haben als Patienten, die neu mit der fixen Kombination beginnen (höhere ICS-Dosis, häufiger beim Facharzt, mehr Besuche der Notaufnahme, mehr Hospitalisierungen im Jahr vor Therapiebeginn)</li> <li>• Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar</li> <li>• Nachbeobachtung: 53 % der Patienten unter fixer Kombination bzw. 68 % der Patienten unter freier Kombination konnten 1 Jahr beobachtet werden; Gründe für diesen Unterschied in der Nachbeobachtung sind unklar</li> <li>• signifikant höhere Exazerbationsraten in der Kohorte „freie Kombination“ als unter fixer Kombination während der Behandlungsphase, aber auch während der 6 Monate nach Abbruch der Behandlung; unklar, ob das ein anhaltender Behandlungseffekt oder Ausdruck des schwereren Asthmas in dieser Kohorte ist</li> </ul>

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exazerbationsraten in beiden Kohorten unter Behandlung mit ICS/LABA höher als nach Beendigung/ Abbruch der Kombinationsbehandlung; ggf. Hinweis darauf, dass diese Patienten keine Dauertherapie mit ICS/LABA-Kombinationen benötigen, sondern dass hier die zeitlich begrenzte Behandlung in einer Periode mit erhöhter Asthma-Symptomatik abgebildet wird; in dem Fall ist eine Beendigung der Therapie nicht als mangelnde Adhärenz einzustufen</li> <li>• Versorgungsdaten aus dem kanadischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)</li> </ul>
<p>O'Connor et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95(6):535-540</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospektive Kohortenstudie (Verordnungsdaten von 3 privaten Krankenversicherungen)</li> <li>• Confounderkontrolle der Patientencharakteristika über multivariate Regression</li> <li>• Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab</li> <li>• In der Kohorte, die die freie Kombination erhalten hat, wurden im Jahr vor Beobachtungsbeginn statistisch signifikant mehr orale Kortikosteroide verordnet als in der Kohorte, die die fixe Kombination erhalten hat; ggf. Hinweis auf schweres Asthma in der Kohorte der freien Kombination.</li> <li>• Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar</li> <li>• Einschlusskriterium: dauermedikationsnaive Patienten (kein Gebrauch von ICS, LABA, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten in den 12 Monaten vor Einschluss); unklar, ob für die Mehrzahl dieser Patienten die Kombinationsbehandlung indiziert war</li> <li>• höhere Zuzahlung der Patienten zur freien als zur fixen Kombination notwendig; Einfluss auf die Adhärenz der Patienten unklar</li> <li>• Versorgungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)</li> </ul>

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
Stempel et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92(1): 144	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterpublikation, Methodik und Charakteristika der Kohorten können nicht bewertet werden</li> </ul>
Stempel et al. Respir Med 2005; 99: 1263-1267	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospektive Kohortenstudie (administrative Daten unterschiedlicher Kostenträger)</li> <li>• Confounderkontrolle dokumentiert: Ausschluss von Patienten mit Verordnungen höchstmöglicher Stärken für fixe Kombination und Kortikosteroid-Monotherapie, Confounderkontrolle für Baselineparameter und Präindex-Outcomes (obvious bias); allerdings: keine direkte Ableitung des klinischen Status über administrative Daten möglich.</li> <li>• Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab</li> <li>• Patientencharakteristika: nur begrenzte Daten zur Beurteilung des Asthmaschweregrads in den Kohorten (keine Angaben zur Verordnung oraler Kortikosteroide oder zu Besuchen der Notaufnahme etc. für die Zeit vor Einschluss); in der Kohorte mit fixer Kombination vor Einschluss statistisch signifikant mehr Lungenfunktionsmessungen als in der Kohorte mit freier Kombination</li> <li>• Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar</li> <li>• keine Daten zu patientenrelevanten Therapieergebnissen</li> <li>• Versorgungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)</li> </ul>

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
Stempel et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 463-470	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospektive Kohortenstudie (administrative Daten einer MCO)</li> <li>• Confounderkontrolle dokumentiert: Alter, Geschlecht, Asthmamedikation vor Einnahme der fixen Kombination und Ereignisse, Facharzt, Region und Baselinegesamtkosten</li> <li>• Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten (Kinder und Jugendliche) als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab</li> <li>• Vergleich der fixen Kombination von Fluticason/Salmeterol mit der freien Kombination eines beliebigen ICS und Salmeterol; Vergleichbarkeit der Dosierungen in den Kohorten unklar</li> <li>• Einschlusskriterium: dauermedikationsnaive Patienten (kein Gebrauch von ICS, LABA, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Cromonen, Theophyllin in den 6 Monaten vor Einschluss); unklar, ob für die Mehrzahl dieser Patienten die Kombinationsbehandlung indiziert war</li> <li>• Patientencharakteristika: Patienten, die neu mit einer freien Kombination von ICS und LABA beginnen, verwenden vor Behandlungsbeginn statistisch signifikant weniger kurzwirksame Beta-2-Mimetika und orale Kortikosteroide als Patienten, die neu mit der fixen Kombination beginnen; gleichzeitig ist die mittlere Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Asthmas in den 6 Monaten vor Beginn der Kombinationsbehandlung in der Kohorte, die die freie Kombination erhält, höher als in der Kohorte mit fixer Kombination; die Vergleichbarkeit des Asthmaschweregrads in den Kohorten ist daher unklar.</li> <li>• Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar</li> <li>• Versorgungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)</li> </ul>