

**„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und
lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur
inhalativen Anwendung bei Patienten mit
Asthma bronchiale“**

- Vorbericht -

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag A05/13]

Version 1.0

Stand: 02.01.2007

Thema: „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22.01.2005

Interne Auftragsnummer: A05/13

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Strasse 27
51105 Köln
Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: Berichte@iqwig.de

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 offen zu legen. Das Institut hat von jedem der o. g. Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der fixen Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Vorbericht A05/13. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Januar 2007.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1 HINTERGRUND	1
2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	5
3 PROJEKTABLAUF	6
4 METHODEN	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.3 Zielgrößen	8
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	8
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	9
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Literaturrecherche	11
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	12
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	13
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	13
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	14
4.3 Informationsbewertung	14
4.4 Informationssynthese und -analyse	15
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	15
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	16
4.4.3 Meta-Analyse	17
4.4.4 Sensitivitätsanalysen	17
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	18
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	18
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	18

4.6	Vorgehen für die methodische Nebenfragestellung	21
4.6.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung (methodische Nebenfragestellung)	21
4.6.2	Informationsbewertung (methodische Nebenfragestellung)	22
5	ERGEBNISSE	23
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	23
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	23
5.1.2	Studienregister	26
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	28
5.1.4	Anfrage an Hersteller	28
5.1.5	Anfrage an Autoren	31
5.1.6	Resultierender Studienpool	31
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	37
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	37
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	58
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	63
5.3.1	Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid	63
5.3.1.1	Asthma-Symptomatik	63
5.3.1.2	Asthma-Exazerbationen	67
5.3.1.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	70
5.3.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	72
5.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	76
5.3.1.6	Lungenfunktion	78
5.3.2	Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason	81
5.3.2.1	Asthma-Symptomatik	81
5.3.2.2	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	91
5.3.2.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	93
5.3.2.4	Aktivitäten des täglichen Lebens	95
5.3.2.5	Therapiezufriedenheit	97
5.3.2.6	Lungenfunktion	98
5.3.3	Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason	101
5.3.3.1	Asthma-Symptomatik	101
5.3.3.2	Asthma-Exazerbationen	106
5.3.3.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	110

5.3.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	112
5.3.3.5	Lungenfunktion	114
5.4	Zusammenfassung.....	116
5.4.1	Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid ...	117
5.4.2	Zusammenfassung Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason	118
5.4.3	Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason	120
6	DISKUSSION	122
6.1	Diskussion der Datenlage und Qualität.....	122
6.2	Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS	125
6.3	Direkter Vergleich von Form/Bud und Salm/Flu.....	126
6.4	Stellenwert einer potenziell verbesserten Compliance	127
6.5	Methodische Nebenfragestellung: Vergleich von festen und Symptom- adaptierten Dosierungsschemata	129
6.6	Sicherstellung des ICS-Therapie.....	129
7	FAZIT.....	130
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	131
9	LITERATUR.....	136
ANHANG A: SUCHSTRATEGIE		146
ANHANG B-1: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN - HAUPTFRAGESTELLUNG		153
ANHANG B-2: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN - NEBENFRAGESTELLUNG		155
ANHANG C: LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN		156
ANHANG D: BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN.....		157
ANHANG E: NEBENFRAGESTELLUNG: LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN		165
ANHANG F: NEBENFRAGESTELLUNG: FORMOTEROL/BUDESONID FD VS. FORMOTEROL/BUDESONID AD.....		167
ANHANG G: WEITERER ZEITPLAN		188

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Form+Bud	33
Tabelle 2: Studienpool zum Vergleich Salm/Flu vs. Salm+Flu.....	33
Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Salm/Flu	34
Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich Form/Bud AD vs. Form/Bud FD	34
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung	40
Tabelle 6: Antiasthmatische Behandlung in den Studien.....	47
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	54
Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität	60
Tabelle 9: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Asthma-Symptomatik	65
Tabelle 10: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle.....	66
Tabelle 11: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Definition von Asthma- Exazerbationen	68
Tabelle 12: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Exazerbationen.....	68
Tabelle 13: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	71
Tabelle 14: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse....	73
Tabelle 15: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse nach Art und Häufigkeit.....	75
Tabelle 16: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	77
Tabelle 17: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, FEV ₁	79
Tabelle 18: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)	82
Tabelle 19: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)	85
Tabelle 20: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Ergebnisse der Schlaf-Skala (Daten aus dem Studienbericht)	86
Tabelle 21: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)	87

Tabelle 22: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)	90
Tabelle 23: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	92
Tabelle 24: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Unerwünschte Ereignisse	94
Tabelle 25: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten des täglichen Lebens während der letzten 2 Wochen unter Behandlung	96
Tabelle 26: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie	97
Tabelle 27: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, FEV ₁	99
Tabelle 28: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Symptom-Score ^a	102
Tabelle 29: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Symptomfreie Tage und Nächte	103
Tabelle 30: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation	105
Tabelle 31: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma Control Questionnaire	106
Tabelle 32: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Definition von Asthma-Exazerbationen	107
Tabelle 33: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Exazerbationen	108
Tabelle 34: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	111
Tabelle 35: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Unerwünschte Ereignisse	113
Tabelle 36: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, FEV ₁ [Liter].....	115
Tabelle 37: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien	116

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Hauptfragestellung	24
Abbildung 2: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Nebenfragestellung	25
Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen.....	35

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AD	Symptom-adaptierte Dosierung
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma-Lebensqualitäts-Fragebogen)
BDP	Beclometasondipropionat
bid	zweimal täglich (lat. „bis in die“)
Bud	Budesonid
CDRS	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CCTR	
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FD	feste Dosierung
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Einsekundenkapazität (engl. 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
HRQL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICS	Inhalative Glukokortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat

KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LABA	Langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
m	männlich
M	Monate
max	maximal
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
min	Minuten
MiniAQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma-Lebensqualitäts-Fragebogen), verkürzte Version
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl
n. g.	nicht genannt
NNT	Number needed to treat
n. s.	nicht signifikant
PEF	expiratorischer Spitzenfluss (engl. Peak Expiratory Flow)
PEFR	expiratorischer Spitzenfluss (engl. Peak Expiratory Flow Rate)
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
Salm	Salmeterol
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen
w	weiblich
WCAW	Woche mit guter Asthma-Kontrolle (engl. Well Controlled Asthma Week)

1 HINTERGRUND

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und kommt in Deutschland bei rund 5 % der erwachsenen und 5-10 % 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 nicht-allergischen 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 kurzwirksamen 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 300-2000 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 Geschmackempfindens, 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-Rezeptorsubsensitivität [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 kurzwirksamen 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 Asthma-bedingter 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. Dem gegenüber 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 variablen Applikation sowie die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination von ICS und LABA.

Zulassungsstatus zum Zeitpunkt des Projektbeginns

Zum Zeitpunkt des Projektbeginns (7/2005) waren 2 fixe Wirkstoffkombinationen von ICS und LABA auf dem deutschen Markt zugelassen.

Kombination aus Budesonid und Formoterol:

Unter dem Handelsnamen Symbicort® Turbohaler® vertrieb 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]. Die Präparate waren zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei

der die Anwendung von inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination angezeigt war, d. h. für Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt waren, oder Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination ausreichend eingestellt waren. Die Kombination 4,5 µg Formoterol/160 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).

Kombination aus Fluticason und Salmeterol:

Als fixe Kombinationen von Fluticason-17-propionat und Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) waren 2 Präparate als Dosier Aerosol und Pulver zur Inhalation in jeweils 3 Dosiskombinationen auf dem deutschen Markt zugelassen. Zum einen vertrieb 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) [29]. Die Indikation der Zulassung bezüglich des Asthma bronchiale entsprach dem Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol. Die Kombination aus 25 µg/50 µg (Dosier-Aerosol) bzw. 50 µg/100 µg (Pulver) Salmeterol und Fluticason war nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale, die anderen Dosierungen konnten bei allen Asthma-Schweregraden eingesetzt werden. Eine Zulassung bestand für Kinder ab 4 Jahren (maximal 100 µg Fluticason zweimal täglich).

Die Firma Schwarz Pharma vertrieb unter dem Handelsnamen atmadisc® bzw. atmadisc® Diskus® ein hinsichtlich der Dosierungsformen und Anwendungsbedingungen identisches Kombinationspräparat aus Salmeterol und Fluticason [30].

2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie Verfügbarkeit und Zulassungsstatus fixer Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten für die Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland zum Zeitpunkt des Projektbeginns (7/2005).

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren daher

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol und der variablen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der variablen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombinationen von Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol untereinander.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

3 PROJEKTABLAUF

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung einer Behandlung mit fixen Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 02.02.2005.

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 Berichtsplan in der Version vom 10.10.2005 wurde am 19.10.2005 im Internet veröffentlicht. Am 10.07.2006 wurde ein Amendment (Version vom 30.06.2006) zum Berichtsplan veröffentlicht. Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 METHODEN

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Aufgrund des Zulassungsstatus der genannten Präparate zum Zeitpunkt des Projektbeginns (7/2005) wurden erwachsene Patienten und Kinder ab 4 Jahren (Fluticason plus Salmeterol) bzw. 6 Jahren (Budesonid plus Formoterol) mit Asthma bronchiale in die Untersuchung mit einbezogen.

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

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen waren die inhalative Therapie mit fixen Kombinationen aus Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe galten jeweils die freien Kombinationen der Einzelkomponenten der beiden Fixkombinationen, d. h. die getrennte Gabe der Einzelkomponenten. Dabei mussten die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung eingesetzt werden, bzw. es musste in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein. Darüber hinaus konnten die beiden fixen Kombinationen auch direkt verglichen werden.

Mit dem Amendment zum Berichtsplan vom 30.06.2006 wurde festgelegt, dass im Rahmen einer methodischen Nebenfragestellung zusätzlich untersucht werden sollte, ob innerhalb einer Fixkombination der Einsatz eines Therapieschemas mit fester Dosierung im Vergleich zu einem Therapieschema mit symptomorientierter Dosisadaptation zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Näheres dazu und weitere Spezifizierungen der zu prüfenden Interventionen können in Abschnitt 4.5 und 4.6 nachgelesen werden.

Sollten in der jeweiligen Studie weitere antiasthmatische Therapien (z. B. kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten) erlaubt sein, musste diese zusätzliche Therapie in allen Behandlungsgruppen vergleichbar sein. Außerdem mussten die verwendeten Substanzen zum Zeitpunkt des Projektbeginns (07/2005) in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die den folgenden patientenrelevanten Therapiezielen zuzuordnen sind:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome
- Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Reduktion von Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Reduktion der Häufigkeit und/oder der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Besserung bzw. Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität
- Therapiezufriedenheit (Ergänzung zum Berichtsplan)

Sofern verschiedene Therapieoptionen bezüglich dieser Therapieziele gleichwertig erschienen, sollte der langfristige Einfluss auf die Lungenfunktion als weiteres Kriterium in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) 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 Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen.

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. Insbesondere für Beta-2-Rezeptoragonisten sind Gewöhnungseffekte innerhalb von Behandlungen bis zu 24 Wochen [31] beschrieben worden. Nach einer jüngeren Meta-Analyse zeigen sich Gewöhnungseffekte allerdings auch schon nach kürzeren Zeiträumen [16]. Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen 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 Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 4.1.1 beschrieben)		
E 2a	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol	E 2b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason
E 3a	Kontrollintervention: inhalative freie Kombinationstherapie mit Budesonid und Formoterol (wie unter 4.1.2 definiert)	E 3b	Kontrollintervention: inhalative freie Kombinationstherapie mit Salmeterol und Fluticason (wie unter 4.1.2 definiert)
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 Abstrakt dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht		

Ausschlusskriterium:

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 ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [32] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht	

4.2 Informationsbeschaffung

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

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche 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: (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt
Sonstiges	- Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane Datenbanken (Central, DARE, HTA Database) - Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA - Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar - ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften - ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 12.10.2005
- Nachrecherche am 06.07.2006 für den Zeitraum 10/2005 bis 06/2006

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 (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) 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
 - AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland
 - GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, 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 [33].

- Suche nach Berichten über abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Fixkombinationen von ICS und LABA
 - <http://www.clinicalstudyresults.org> (Zugriff am 16.06.2006)
 - <http://www.clinicaltrials.gov> (Zugriff am 20.12.2005 und am 16.06.2006)
 - <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com> (Zugriff am 15.12.2005 und am 16.06.2006)
 - <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> (Zugriff am 15.12.2006 und am 05.04.2006)

- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 20.12.2005) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, Zugriff am 16.06.2006)

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstrakt-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstrakts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

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

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. 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 erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

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 publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. 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 Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche 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 4 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“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden.

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 (FEV₁ 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:

Therapieziel	Zielgröße
Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Asthma-Symptom-Score</i> • <i>symptomfreie Tage und Nächte</i> • <i>nächtliches Erwachen</i> • <i>Schlaf-Score</i> • <i>ergänzend:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gebrauch von Bedarfsmedikation</i> ○ <i>Asthma-Kontrolle (u. a. ACQ)</i>
Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen/Asthma-Attacken</i>
Reduktion der Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Krankenhausaufnahmen</i> • <i>Besuche der Notaufnahme</i> • <i>ambulante Konsultationen</i>
Reduktion der Häufigkeit und/oder Schwere der Arzneimittelnebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i> • <i>häufige unerwünschte Ereignisse</i> • <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> • <i>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i> • <i>ggf. Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse</i>
Reduktion der Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen</i> • <i>Patientenfragebogen zum Einfluss von Asthma auf tägliche Aktivitäten</i>
Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> • <i>keine relevanten Daten verfügbar</i>
Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <i>keine relevanten Daten verfügbar</i>
Therapiezufriedenheit ^a	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patientenfragebogen zur Zufriedenheit mit der Medikation</i>
<p><i>a: Ergänzung des Berichtsplans, zusätzlich aufgenommenes Therapieziel</i> ACQ: Asthma Control Questionnaire</p>	

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde – wie im Berichtsplan beschrieben – die Einsekundenkapazität (FEV_1) als Parameter der Lungenfunktion dargestellt.

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Da die Studien ein heterogenes Design aufwiesen, erschienen Meta-Analysen nicht sinnvoll und wurden nicht durchgeführt.

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Innerhalb von Meta-Analysen waren gemäß Berichtsplan – sofern möglich – bezüglich folgender Faktoren Sensitivitätsanalysen geplant:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass aufgrund heterogenen Studiendesigns Meta-Analysen nicht sinnvoll waren. In der Folge wurden auch keine Sensitivitätsanalysen vorgenommen.

Auch außerhalb von Meta-Analysen ergab sich im Rahmen dieses Projekts keine Notwendigkeit für eine Sensitivitätsanalyse.

4.4.5 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter (insbesondere Kinder bis 12 Jahre, Heranwachsende (13-17 Jahre), Erwachsene (≥ 18 Jahre))
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Glukokortikosteroid-Dosis

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert ≥ 50 % [34]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde neben den Studien zu Heranwachsenden/Erwachsenen eine Studie mit Kindern identifiziert, die jeweils separat präsentiert und besprochen wird. Auswertungen, die eine Analyse der anderen Subgruppen erlaubt hätten, lagen nicht vor. Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, gab es auch keine Subgruppenanalysen für Faktoren, die in einer Meta-Analyse zu Heterogenitäten geführt hätten.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

- *Bearbeitung einer methodischen Nebenfragestellung*

Im Rahmen des Screenings der Ergebnisse der Literaturrecherche wurden Studien identifiziert, in denen die beiden zu untersuchenden Fixkombinationen mit unterschiedlichen Therapieschemata eingesetzt wurden (Schemata mit fester Dosierung (FD) im Vergleich zu Schemata mit symptomadaptierter Dosierung (AD)). Es war fraglich, ob diese Studien in den direkten Vergleich der Fixkombinationen mit einbezogen werden konnten, da unklar war, ob die Therapieschemata einen Einfluss auf den Effekt der Therapie haben. Wenn der Effekt der Therapie nicht nur von dem verwendeten Präparat sondern auch vom Therapieschema

abhängt, kann ein ggf. auftretender Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in einer solchen Studie nicht eindeutig auf einen unterschiedlichen Nutzen der Fixkombinationen zurückgeführt werden, sondern könnte auch durch die unterschiedlichen Therapieschemata begründet sein.

Um zu klären, ob die Studien, die die Fixkombinationen mit unterschiedlichen Therapieschemata vergleichen, in die Nutzenbewertung eingehen können, wurde ein zweistufiges Vorgehen geplant. In der ersten Stufe sollte die Frage untersucht werden, ob das Therapieschema einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Zu diesem Zweck sollten Studien betrachtet werden, in denen die verschiedenen Therapieschemata innerhalb einer Fixkombination verglichen wurden (Budesonid/Formoterol FD versus Budesonid/Formoterol AD bzw. Fluticason/Salmeterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD). Nur wenn diese Studien zeigen, dass das Therapieschema keinen Einfluss auf das Therapieergebnis hat, sollten für den direkten Vergleich der Fixkombinationen auch Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata herangezogen werden (Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD).

Die Betrachtungen der ersten Stufe stellten eine methodische Fragestellung dar, deren Ergebnisse für das Fazit der Nutzenbewertung der ICS/LABA Fixkombinationen nicht relevant waren. Erst die ggf. durchzuführenden Untersuchungen der zweiten Stufe waren für die Nutzenbewertung von Bedeutung.

Um diese methodische Fragestellung im Bericht zur Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde ein Amendment zum Berichtsplan formuliert (Amendment 1 vom 30.06.2006). Mit diesem Amendment wurde Abschnitt 3.2 des Berichtsplans vom 10.10.2005 wie folgt ergänzt (unterstrichener Text):

Die zu prüfenden Interventionen sind die inhalative Therapie mit fixen Kombinationen aus Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe gelten jeweils die variablen Kombinationen der Einzelkomponenten der beiden Fixkombinationen. Dabei müssen die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosis titration in beiden Gruppen) eingesetzt werden, bzw. es muss in beiden Gruppen eine z. B. Symptom-orientierte Dosisadaptation möglich sein.

Darüber hinaus können die beiden fixen Kombinationen auch direkt verglichen werden. Für den direkten Vergleich der fixen Kombinationen werden ebenfalls Studien betrachtet, in denen die Fixkombinationen in beiden Gruppen in vergleichbarer Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosis titration in beiden Gruppen) eingesetzt werden oder in denen in beiden Gruppen eine symptomorientierte Dosisadaptation möglich ist.

Außerdem soll untersucht werden, ob es beim Einsatz von Fixkombinationen einen Unterschied zwischen einem Therapieschema mit fester Dosierung (FD) und einem Therapieschema mit symptomorientierter Dosisadaptation (AD) gibt. Dazu sollen die Therapieschemata zunächst innerhalb einer Fixkombination verglichen werden (Budesonid/Formoterol FD versus Budesonid/Formoterol AD bzw. Fluticason/Salmeterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD). Sollte beim Vergleich der Therapieschemata innerhalb einer Fixkombination ein Unterschied auftreten, werden Studien, in denen die Präparate mit unterschiedlichen Behandlungsregimes eingesetzt werden (Vergleich Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD), nicht in die Bewertung mit einbezogen. In diesem Fall könnte ein ggf. auftretender Gruppenunterschied nicht eindeutig auf das eingesetzte Präparat bzw. auf das Therapieschema zurückgeführt werden. Wird beim Vergleich innerhalb der Fixkombinationen ein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Behandlungsregimes nicht nachgewiesen, kann ein Vergleich Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD durchgeführt werden.

Der Vergleich von Therapieschemata mit fester Dosierung (FD) mit Therapieschemata mit symptomadaptierter Dosierung (AD) innerhalb einer Fixkombination wird im Folgenden als methodische Nebenfragestellung bezeichnet. Die Methodik zur Bearbeitung dieser Nebenfragestellung wird in Abschnitt 4.6 beschrieben.

- *Begrifflichkeit für die Applikation von LABA und ICS in 2 separaten Inhalern*

Im Berichtsplan wurde für die Applikation von LABA und ICS in 2 separaten Inhalern der Begriff „variable Kombination“ verwendet. Um eine Verwechslung der Applikation in 2 separaten Inhalern mit einer variablen Dosierung zu vermeiden, wurde im Bericht der Begriff „freie Kombination“ für die separate Applikation von ICS und LABA eingesetzt und so von der „fixen Kombination“ als der Applikation beider Wirkstoffe in einem Inhaler abgesetzt. Diese Änderung wurde auch in den aus dem Berichtsplan übernommenen Abschnitten im Methodenteil durchgeführt.

- *Ergänzung der Therapieziele um „Therapiezufriedenheit“*

Da der patientenrelevante Endpunkt Therapiezufriedenheit im Berichtsplan noch nicht aufgeführt war, wurde der Bericht entsprechend ergänzt.

4.6 Vorgehen für die methodische Nebenfragestellung

4.6.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung (methodische Nebenfragestellung)

Zur Beantwortung der Nebenfragestellung wurden Studien herangezogen, in denen innerhalb einer Fixkombination (Form/Bud oder Salm/Flu) ein Therapieschema mit fester Dosierung mit einem Therapieschema mit symptomadaptierter Dosierung verglichen wurde. Als relevante Zielgröße wurde dabei die Häufigkeit von Exazerbationen betrachtet, da diese Größe für die Patienten besonders relevant ist. Die einzuschließenden Studienpopulationen, Studientypen und sonstigen Studiencharakteristika entsprachen denen der Hauptfragestellung. Für die Studienelektion ergaben sich somit folgende Einschlusskriterien:

Einschlusskriterien für die methodische Nebenfragestellung:

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 4.1.1 beschrieben)		
E 2a	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol in konstanter Dosierung	E 2b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason in konstanter Dosierung
E 3a	Kontrollintervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol in symptomadaptierter Dosierung	E 3b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason in symptomadaptierter Dosierung
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 Abstrakt dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht		

Die Ausschlusskriterien entsprachen denen der Hauptfragestellung (mit Beschränkung von A 2 auf das Vorliegen von Daten zu Exazerbationen).

Die Identifizierung potenziell relevanter Studien wurde durch Titel- und Abstrakt-Screening sowie Überprüfung potenziell relevanter Volltexte aus dem nach den bibliographischen Recherchen für die Hauptfragestellung zur Verfügung stehenden Studienpool vorgenommen. Das methodische Vorgehen entsprach dabei dem Vorgehen für die Hauptfragestellung.

4.6.2 Informationsbewertung (methodische Nebenfragestellung)

Das Vorgehen bei der Datenextraktion und Überprüfung der Datenkonsistenz und Studienqualität entsprach ebenfalls dem bei der Bearbeitung der Hauptfragestellung.

Bei der Bewertung der biometrischen Qualität der eingeschlossenen Studien wurden die gleichen Kategorien gewählt, wie für die Studien zur Beantwortung der Hauptfragestellung. Dabei war allerdings der Umstand zu beachten, dass ein Vergleich von fixen mit symptomadaptierten Therapieschemata nicht im Doppelblindversuch (verblindet: Behandler, Patient) durchführbar ist.

Die Charakterisierung der Studien erfolgte analog zur Charakterisierung der Studien für die Hauptfragestellung.

5 ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein-/Ausschlusskriterien für die Hauptfragestellung. Abbildung 2 bildet die Recherche für die Nebenfragestellung ab.

Nach elektronischem Duplikatausschluss ergab die Primärrecherche vom 12.10.2005 835 Treffer, von denen 816 nach Sichtung von Titel und Abstracts von beiden Reviewern im Konsens als sicher nicht relevant für die Hauptfragestellung ausgeschlossen wurden. Eine Nachrecherche am 06.07.2006 ergab 135 noch nicht in der Primärrecherche enthaltene Treffer, von denen 134 ebenfalls im Konsens als sicher nicht relevant ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden für die Hauptfragestellung 20 Volltexte gesichtet. Darunter befanden sich 3 Übersichtsarbeiten (1 Cochrane Review Protokoll, 1 systematischer Review, 1 umfangreicher narrativer Review – s. Anhang C), deren Literaturverzeichnissen keine Hinweise auf relevante Studienpublikationen, welche noch nicht durch die elektronischen Recherchen aufgefunden wurden, entnommen werden konnten. Von den übrigen 17 Referenzen entsprachen 10 Publikationen zu 9 Studien den Einschlusskriterien. Sieben Arbeiten wurden ausgeschlossen, da sie entweder nicht den Einschlusskriterien entsprachen oder ein Ausschlusskriterium erfüllten (Anhang B-1).

Nach Ergänzung des Berichtsplans durch das Amendment am 29.05.2006 wurde das Rechercheergebnis nach Studien, die einen Vergleich der Wirksamkeit der fixen Medikamentenkombination in fester Dosierung mit derjenigen in symptomadaptierter Dosis innerhalb einer Fixkombination vornahmen, durchsucht. Unter dieser Fragestellung waren 822 der 835 Treffer sicher nicht relevant. Unter den 13 verbliebenen Treffern, die im Volltext gesichtet wurden, befand sich ein umfangreicher narrativer Review, dessen Literaturverzeichnis ohne Ergebnis auf weitere relevante Einzelstudien durchgesehen wurde (Anhang C). Bei den Einzelstudien lag für eine keine Vollpublikation vor, bei einer Arbeit handelte es sich um eine Doppelpublikation ohne zusätzlichen Informationsgehalt (Anhang B-2). Zur Nebenfragestellung wurden insgesamt 10 Publikationen zu 8 Studien eingeschlossen (Liste der eingeschlossenen Studien: Anhang E).

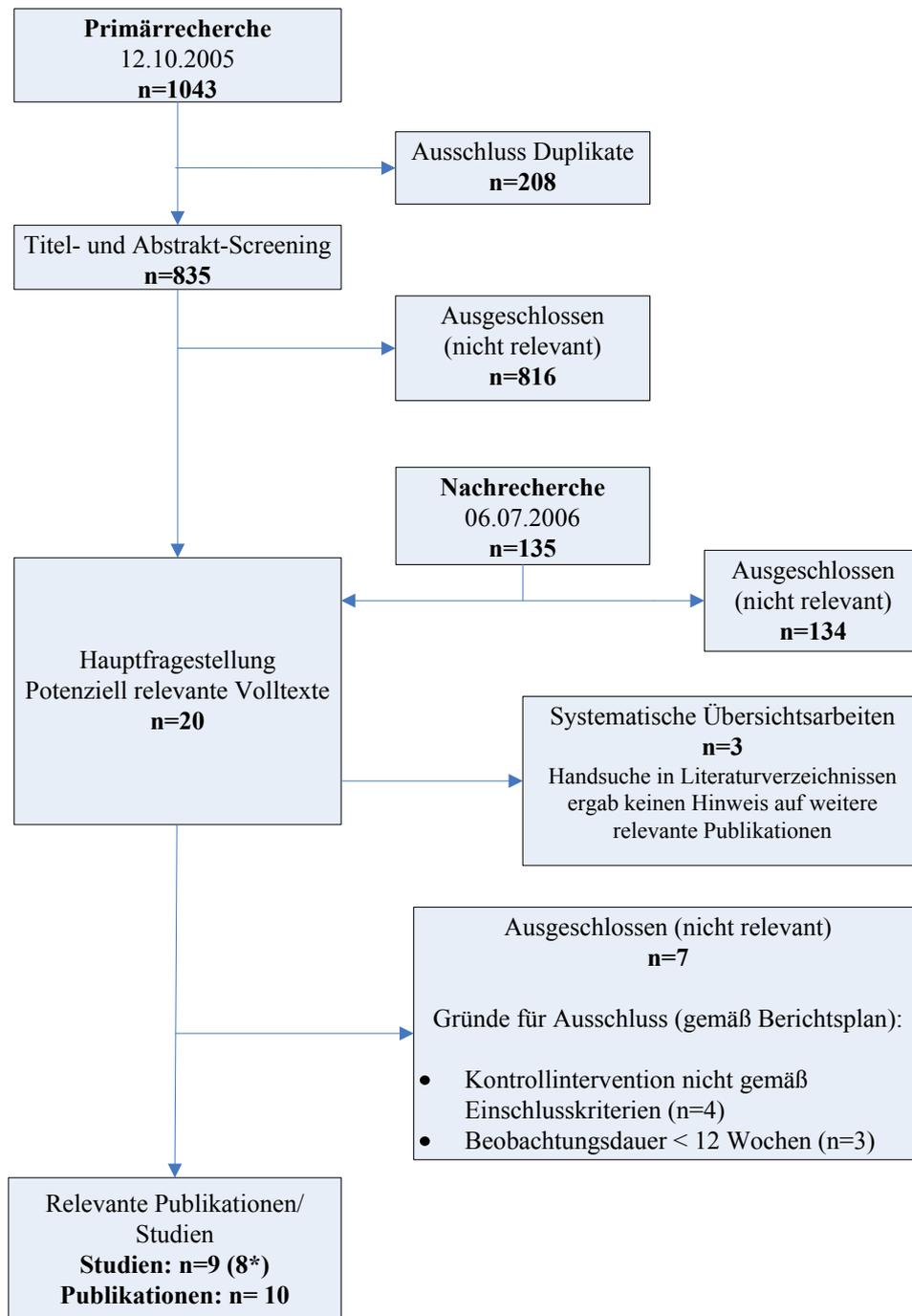


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Hauptfragestellung

*: 2 Publikationen (Rosenhall 2003a+b) beschreiben eine Fortführung der Studien von Rosenhall 2002. Es war unklar, ob diese Follow-up-Phase als separate Studie geplant wurde

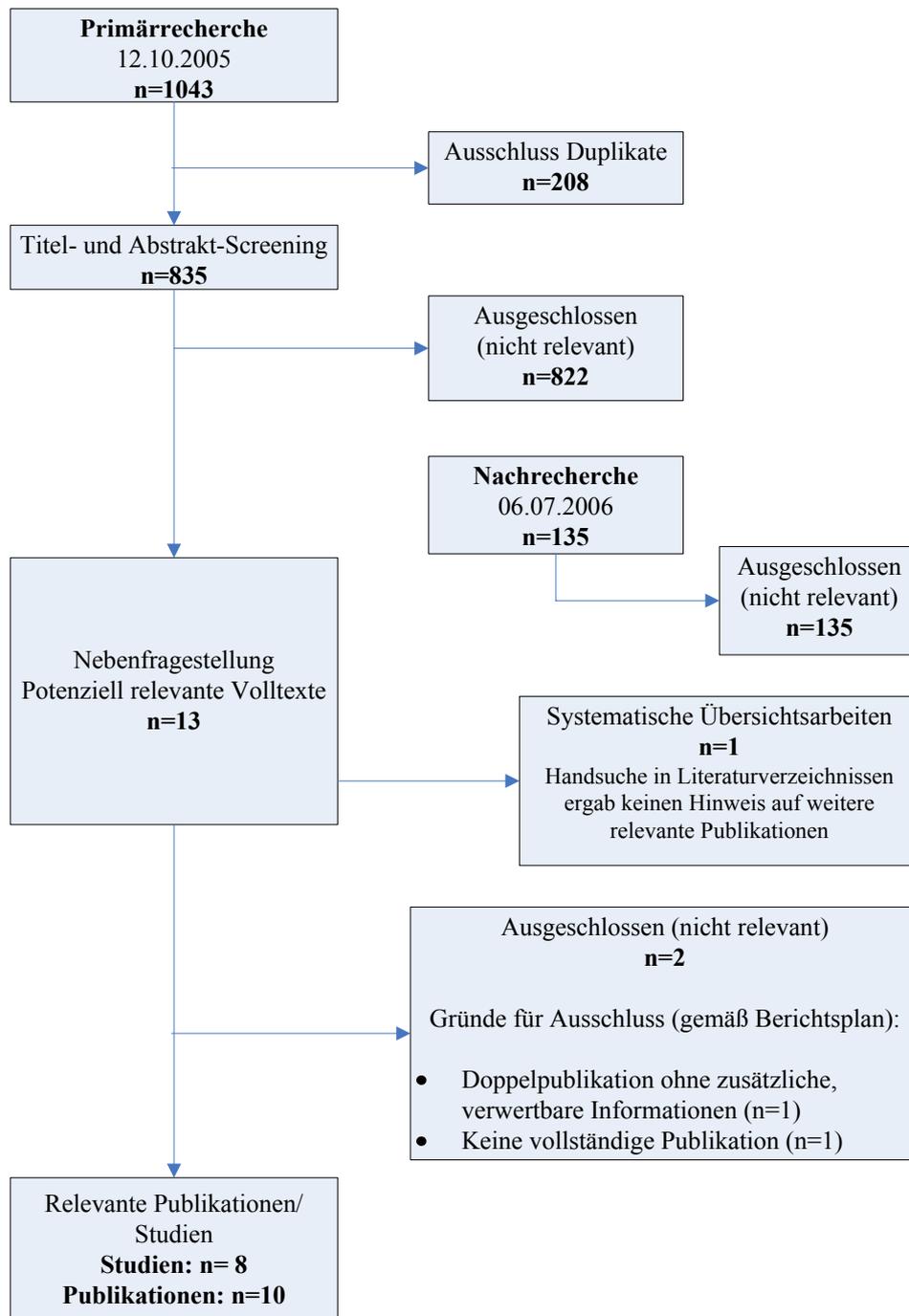


Abbildung 2: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Nebenfragestellung

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.

Die Recherche im Register ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 16.06.2006) ergab ausschließlich Hinweise auf von GSK gesponserte Studien. Das Screening nach potenziell relevanten Studien wurde auf Basis des Studienregisters von GSK vorgenommen (siehe unten).

Im Register ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>, Zugriff am 20.12.2005 und am 16.06.2006) wurden keine für die Bewertung der ICS/LABA Fixkombinationen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

Von den Herstellern der ICS/LABA Fixkombinationen führen die Firmen AstraZeneca und GSK ein firmenspezifisches Studienregister mit Ergebnissen abgeschlossener Studien. Die Firma Schwarz Pharma hat kein eigenes Studienregister.

Die Recherche in der Studienergebnisdatenbank von AstraZeneca ergab folgende Studien, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com>, Zugriff am 15.12.2005 und am 16.06.2006):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SD-039-0349 [35]	Vollpublikation: Zetterström 2001 [36]
SD-039-0664 [37]	Vollpublikation: Rosenhall 2002 [38]
SD-039-0664(B) [39]	Vollpublikation: Rosenhall 2003a und b [40,41]
SD-039-0686 [42]	Vollpublikation: Aalbers 2004 [43]
SD-039-0689 [44]	Vollpublikation: Jenkins 2006 [45]

In der Studienergebnisdatenbank von GSK wurden folgende potenziell relevante Studien identifiziert (<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, Zugriff am 15.12.2005 und am 05.04.2006):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017 [46]	Vollpublikation: Bateman 1998 [47]
SFCB3018 [48]	Vollpublikation: Chapman 1999 [49]
SFCB3019 [50]	Vollpublikation: Aubier 1999 [51]
SFCB3020 [52]	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [53]
SFCF4001 [54]	unpubliziert
SAM30003 [55]	Posterpublikation 2002: Autor nicht benannt
SAM40040 [56]	Abstraktpublikation: Dahl 2004 [57]
SAM40048 [58]	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 für diese Studien die vollständigen Studienberichte bei GSK angefragt. GSK stellte die Studienberichte zur Verfügung [59,60]. 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 Salmeterol/Fluticason umgestellt wurden, sondern die Vorbehandlung mit verschiedenen ICS und LABA fortführten (Einschlusskriterium E 3b verletzt). Studie SAM30003 wurde ebenfalls wegen der Verletzung von Einschlusskriterium E 3b ausgeschlossen. In dieser Studie wurden in beiden Gruppen 2 verschiedene Dosierungen eingesetzt (Salm/Flu 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 Abschnitt 5.1.4 (Anfrage an Hersteller) beschrieben.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Eine Suche auf der EMEA-Internetseite (<http://www.emea.eu.int>, Zugriff 20.12.2005) ergab keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für eine der in Deutschland zum Zeitpunkt des Projektbeginns zugelassenen Fixkombinationen.

Unter <http://www.fda.gov> (Zugriff am 16.06.2006) fanden sich Medical und Statistical Reviews des Zulassungsantrags für die Fixkombination Salmeterol/Fluticason der Firma GSK [61,62]. 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 [47]
SFCB3018	Vollpublikation: Chapman 1999 [49]
SFCB3019	Vollpublikation: Aubier 1999 [51]
SFCB3020	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [53]

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 der für die vorliegende Bewertung gültigen Ein-/Ausschlusskriterien einzuschließen wären.

Für die Fixkombination Formoterol/Budesonid der Firma AstraZeneca 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. Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland

Nach einer ersten Bitte um Unterlagen zu Studien mit der Fixkombination Formoterol/Budesonid 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 Formoterol/Budesonid 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 Formoterol/Budesonid durchgeführten Studien nicht an das IQWiG übermittelt.

Es bleibt deshalb unklar, ob dem IQWiG für die Nutzenbewertung eine vollständige Übersicht der Studien mit Formoterol/Budesonid vorlag und ob es über die veröffentlichten, in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Studien hinaus weitere relevante Studien mit der Formoterol/Budesonid Fixkombination gibt.

GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zur Fixkombination Salmeterol/Fluticason 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 vorliegende Nutzenbewertung 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.

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 [47]
SFCB3018	Vollpublikation: Chapman 1999 [49]
SFCB3019	Vollpublikation: Aubier 1999 [51]
SFCB3020	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [53]
SAM40040	Abstraktpublikation: Dahl 2004 [57]
SAM40048	unpubliziert

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien war bereits in der Literaturrecherche identifiziert worden. Information zu diesen Studien war 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 ausgeschlossen worden, weil keine Vollpublikation vorlag. Auch die Informationen im Bericht der Studienergebnisdatenbank waren nicht ausreichend, um die Studie bewerten zu können [56]. Die Studie SAM40048 war bis auf den Bericht in der Studienergebnisdatenbank unpubliziert [58]. Um die Studien in die Bewertung einschließen zu können, wurden die vollständigen Studienberichte bei GSK angefragt. Die Berichte wurden von GSK zur Verfügung gestellt, so dass die Studien in die Bewertung eingehen konnten [63,64]. Eine kurze Beschreibung der beiden Studien findet sich in Anhang D. Da die wesentlichen Informationen für diese Studien aus den Studienberichten stammen, wird auch die Studie mit der Abstraktpublikation im weiteren Bericht mit der Protokollnummer bezeichnet und nicht mit dem Namen des Autors des Abstrakts.

Im Lauf der Projektbearbeitung ergaben sich Fragen zu den Studien SFCB3018 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, so dass für den vorliegenden Bericht zusätzliche bisher unveröffentlichte Informationen verwendet werden konnten [65-68]. Für alle Studien

werden Informationen, die nicht aus den Publikationen der Studien sondern aus unveröffentlichten Studienberichten stammen, im Bericht gesondert gekennzeichnet.

Schwarz Pharma Deutschland GmbH, Monheim, Deutschland

Schwarz Pharma teilte auf Anfrage vom 15.12.2005 mit, dass das Präparat atmadisc[®] (Salmeterol/Fluticason) 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.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Da es sich bei allen Studien um von den Unternehmen AstraZeneca bzw. GSK gesponserte Studien handelte, wurden die Unternehmen als Ansprechpartner für die Studien angesehen und keine Anfragen an Autoren von Publikationen gerichtet.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Um die Übersichtlichkeit des Berichts zu verbessern, wurde der Studienpool gemäß der Einzelfragestellungen der Nutzenbewertung strukturiert. Die folgenden Abschnitte stellen die Fragestellungen und damit verbundene Überlegungen zum Studiendesign vor.

Hauptfragestellung

Die Nutzenbewertung umfasst die Bearbeitung von zwei Teilaspekten: Im ersten Schritt ist zu klären, ob der Einsatz der fixen Kombination von LABA und ICS in der Behandlung des Asthmas zu vergleichbaren, besseren oder schlechteren Erfolgen bei vergleichbaren, besseren oder schlechteren Raten an unerwünschten Ereignissen führt, als der Einsatz der freien Kombination in äquivalenter Dosierung. Das geeignete Studiendesign zur Beantwortung dieser Fragestellung ist die randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie. Die Verblindung der Patienten und der Behandler hinsichtlich der notwendigen Benutzung von einem bzw. zwei Inhalationsgeräten wird durch die Double-dummy-Technik erreicht. Dieses Studiendesign ist allerdings nicht geeignet, den Einfluss der „Compliance“ auf das Behandlungsergebnis zu untersuchen, da ein potenzieller Vorteil der Anwendung nur eines Inhalationsgerätes (Fixkombination) gegenüber der Verwendung von zwei Geräten (freie Kombination) in Double-dummy-Studien für den Patienten nicht erlebbar wird. Um den Einfluss der Compliance auf das Behandlungsergebnis zu analysieren, müssten die Ergebnisse offener, randomisierter kontrollierter Studien herangezogen werden. Da Arbeiten, deren Ziel es war, den Einfluss einer potenziell verbesserten Compliance zu untersuchen, im Rechercheergebnis nicht enthalten waren, konnte dieser Aspekt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geklärt werden. Die offenen Studien von Rosenhall hatten eine Untersuchung der Sicherheit der Fixkombination zum Ziel.

Im zweiten Schritt ist zu klären, ob eine der fixen Kombinationen (Form/Bud oder Salm/Flu) der anderen hinsichtlich der Nutzen-Schaden-Relation überlegen ist. Auch diese Fragestellung wird optimalerweise in randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien untersucht. Die Verwendung der Double-dummy-Technik ist zur Verblindung von Patienten und Behandler erforderlich, da die beiden Fixkombinationen in unterschiedlichen Inhalationsgeräten verabreicht werden (Form/Bud: Turbohaler®; Salm/Flu: Diskus®).

Methodische Nebenfragestellung

Die methodische Nebenfragestellung (siehe Abschnitt 4.5.1) soll klären, ob innerhalb einer Fixkombination die Behandlung in einer symptomorientierten Dosisanpassung der Behandlung in konstanter Dosierung überlegen ist. Auch diese Fragestellung wird am besten in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Allerdings ist eine Verblindung von Patienten und Behandler nicht möglich, da die Behandlung in den beiden zu vergleichenden Studienarmen unterschiedlichen Managementplänen folgen muss. In den offenen Studien sind geeignete Maßnahmen notwendig, um eine mögliche Verzerrung durch das offene Design zu minimieren (z. B. verblindete Endpunkterhebung).

Studienpool für die Hauptfragestellung

Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für die Teilaspekte der Hauptfragestellung:

- Formoterol/Budesonid fixe Kombination (Form/Bud) versus Formoterol/Budesonid freie Kombination (Form+Bud)
- Salmeterol/Fluticason fixe Kombination (Salm/Flu) versus Salmeterol/Fluticason freie Kombination (Salm+Flu)
- Formoterol/Budesonid fixe Kombination (Form/Bud) versus Salmeterol/Fluticason fixe Kombination (Salm/Flu)

Innerhalb der Vergleiche wurden Studien nach Alter der Studienpopulation gruppiert: Kinder, Jugendliche und Erwachsene, Erwachsene.

Tabelle 1: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Form+Bud

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Jenkins 2006 [44,45]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Erwachsenen (≥18 Jahre)		
Zetterström 2001 [35,36]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rosenhall 2002 [37,38]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rosenhall 2003a+b ^a [39-41]	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 2: Studienpool zum Vergleich Salm/Flu vs. Salm+Flu

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Aubier 1999 [50,51,67]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Bateman 1998 [46,47,65]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Chapman 1999 [48,49,66]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Kindern (4-11 Jahre)		
van den Berg 2000 [52,53,68]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Salm/Flu

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2) [42,51]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
SAM40040 2004 [56,63]	Studienergebnisdatenbank GlaxoSmithKline	ja
SAM40048 2003 [58,64]	Studienergebnisdatenbank GlaxoSmithKline	ja

Studienpool für die methodische Nebenfragestellung

Der Studienpool für die methodische Nebenfragestellung ist in Tabelle 4 dargestellt:

- Formoterol/Budesonid fixe Kombination in symptomadaptierter Dosierung (Form/Bud AD) versus Formoterol/Budesonid fixe Kombination in fixer Dosierung (Form/Bud FD)

Für den Vergleich Salmeterol/Fluticason fixe Kombination in symptomadaptierter Dosierung (Salm/Flu AD) versus Salmeterol/Fluticason fixe Kombination in fixer Dosierung (Salm/Flu FD) wurden keine Studien gefunden.

Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich Form/Bud AD vs. Form/Bud FD

Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (≥6 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Canonica 2004 [69]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)		
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3) [43]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Fitzgerald 2003 [70]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Holt 2005 [71]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Leuppi 2003 [72]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ställberg 2003 [73]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Erwachsenen (≥18 Jahre)		
Buhl 2004, Brüggjenjürgen 2004 [74,75]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ind 2004, Price 2004 [76,77]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

Der Studienpool zur Nutzenbewertung der fixen Kombination von LABA mit ICS setzt sich demnach wie in Abbildung 3 beschrieben zusammen.

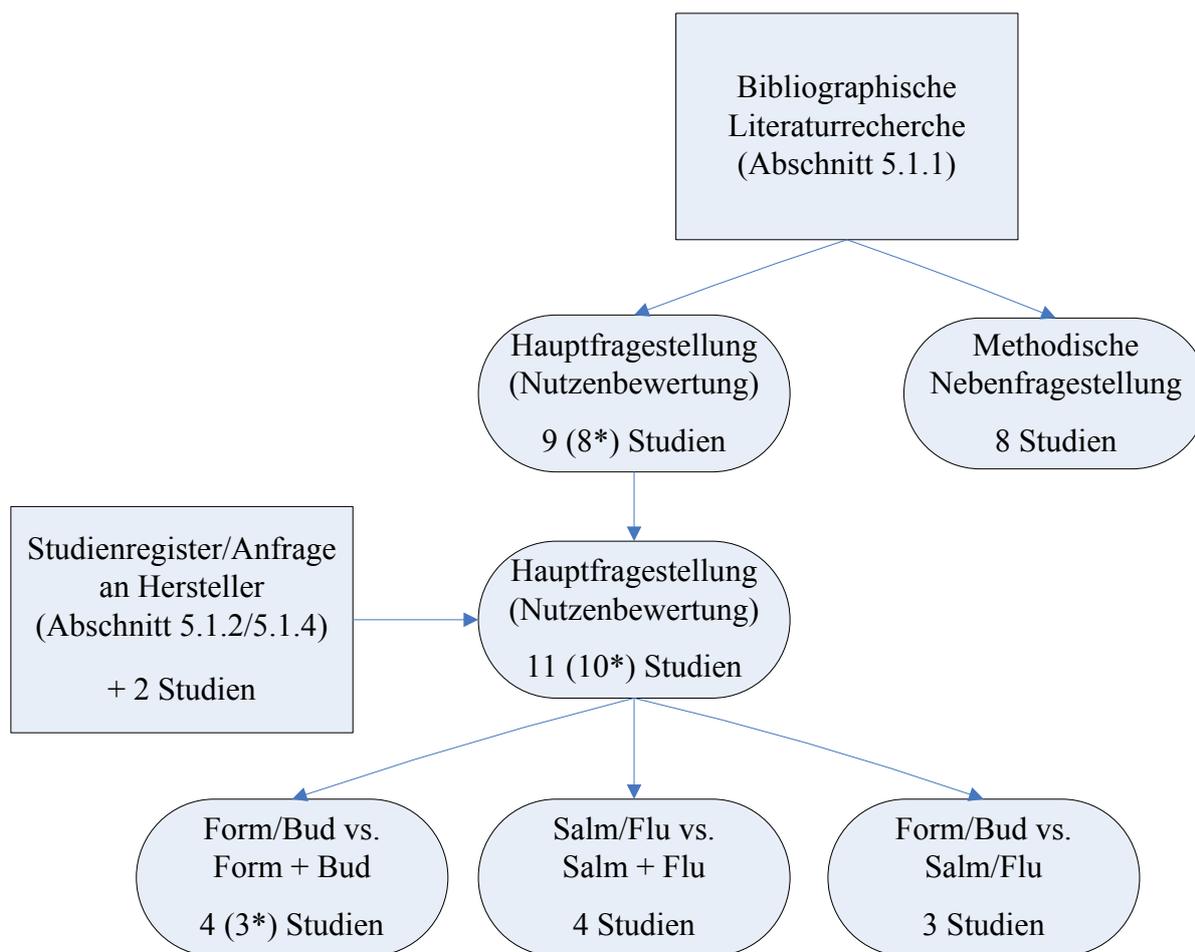


Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung der ICS/LABA-ixkombinationen

*: 2 Publikationen (Rosenhall 2003a+b) beschreiben eine Fortführung der Studien von Rosenhall 2002. Es war unklar, ob diese Extension als separate Studie geplant wurde

Innerhalb des Vergleichs Form/Bud vs. Form+Bud beschreiben die 2 Publikationen von Rosenhall aus dem Jahr 2003 eine Fortführung der Behandlung und Beobachtung der Patienten in den schwedischen Zentren der Studie von Rosenhall 2002. Es war unklar, ob diese Extension als separate Studie geplant wurde. In den folgenden Abschnitten werden die Publikationen von Rosenhall 2002 und von Rosenhall 2003a+b dennoch als 2 separate Studien beschrieben.

Die Einteilung nach Vergleichen wird bei der folgenden detaillierten Besprechung der Studien und ihrer Ergebnisse beibehalten. Die Daten zur Hauptfragestellung der Nutzenbewertung werden im folgenden Textteil des Berichts präsentiert. Studienbeschreibung und Ergebnisdarstellung für die methodische Nebenfragestellung erfolgen im Anhang F.

Ergebnis der methodischen Nebenfragestellung

Die Auswertung der Studien zur Nebenfragestellung ergab, dass innerhalb der Fixkombination Form/Bud eine feste Dosierung andere Effekte hat als eine symptomadaptierte Dosierung (siehe Anhang F). Studien, in denen die beiden zu untersuchenden Fixkombinationen in verschiedenen Therapieschemata gegeben wurden (Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD), wurden deshalb nicht für den direkten Vergleich der Fixkombinationen aufgenommen. In diesen Studien wären die Effekte der Testsubstanz und die des Therapieschemas nicht zu trennen (siehe Abschnitt 4.5.1).

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) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid
- b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason und
- c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Insgesamt wurden wie in Tabelle 5 angegeben 11 Studien für die Hauptfragestellungen berücksichtigt. Dabei betreffen 3 Publikationen von Rosenhall et al. (2002, 2003a+b) eine Studie und deren Extension. Die Publikationen von Rosenhall aus 2003 beziehen sich auf eine schwedische Subpopulation der Studie Rosenhall 2002, die für 6 weitere Monate fortgeführt wurde. Es bleibt unklar, ob diese Extension als separate Studien geplant wurde. In den folgenden Abschnitten werden diese Arbeiten als 2 Studien beschrieben.

Die dreiarmlige Studie von Aalbers 2004 wurde unter 2 Gesichtspunkten, nämlich dem Vergleich Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason und dem Vergleich Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD (methodische Nebenfragestellung, siehe Anhang F) betrachtet.

Die betrachteten Studien haben unterschiedliche Altersgruppen untersucht, nämlich Kinder, Jugendliche und Erwachsene, oder Erwachsene. Alle Studien waren RCTs und haben einen Parallelgruppenvergleich unter Einschluss mehrerer Zentren (multizentrisch) durchgeführt.

In den 4 Studien des Vergleichs Salm/Flu versus Salm+Flu wurden für den primären Zielparameter morgendlicher PEF als Äquivalenzstudien analysiert, für die sekundären Zielparameter dieser Studien wurde keine Äquivalenzbereiche definiert. Innerhalb des Vergleichs Form/Bud versus Form+Bud wurde für die Studien von Rosenhall keine Hypothese formuliert. In diesen Studien standen Sicherheitsaspekte im Vordergrund, die nach Angaben der Autoren deskriptiv analysiert wurden. In allen anderen Studien wurde getestet, ob Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen.

a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Zur Untersuchung des Vergleichs Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid standen 2 verblindete Studien (Jenkins 2006, Zetterström 2001) zur Verfügung. Die Untersuchungen bei Erwachsenen von Rosenhall waren nicht verblindet, was letztendlich auch als Einschränkung der Studienqualität gewertet wurde. In den 4 Studien wurden insgesamt 1165 Patienten aus zahlreichen europäischen Zentren eingeschlossen. Die Run-in-

Phase betrug mindestens 2 Wochen und die Behandlungs-/Beobachtungsdauer mindestens 12 (Jenkins 2006, Zetterström 2001) und längstens 52 Wochen (Rosenhall 2003a+b). Als primäre Zielgröße wurde bei Jenkins 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, so dass der Schluss gezogen werden kann, dass die Analyse der Sicherheitsaspekte im Vordergrund stand. Dies hat auch Implikationen für die Frage der Fallzahlberechnung. Asthma-Exazerbationen, Asthma-Symptome und unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien berichtet. Der im Bericht ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellte Lungenfunktionsparameter FEV₁ wurde ebenfalls in allen Studien berichtet.

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Zur Untersuchung des Vergleichs Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason 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 1375 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. Der im Bericht ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellte Lungenfunktionsparameter FEV₁ wurde ebenfalls in allen Studien berichtet.

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Zur Untersuchung des Vergleichs Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason standen 1 publizierte Studie (Aalbers 2004) und 2 Studienberichte unpublizierter Studien der Firma GSK (SAM40040 2004, SAM40048 2003) zur Verfügung, die alle Jugendliche und Erwachsene untersucht hatten. Zwei Studien waren doppelblinde (double dummy), multizentrische Parallelgruppenvergleiche, eine Studie war sequentiell doppelblind (double dummy)/offen mit parallelen Gruppen. In die 3 Studien wurden insgesamt 2084 Patienten aus insgesamt 298 europäischen Zentren eingeschlossen. Die Run-in-Phase betrug 10-14 Tage bei Aalbers 2004 und ansonsten 2 Wochen. Die Beobachtungsdauer betrug 12 (SAM40048 2003) bzw. 24 Wochen (SAM40040 2004) und 1 Monat bei Aalbers 2004. In der letztgenannten Studie schloss sich eine offene Phase von 6 Monaten an, so dass 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) und in den Studien SAM40040 2004 bzw.

SAM40048 2003 die mittlere Rate von Asthma-Exazerbationen bzw. die Veränderung des FEV₁. Als weitere Zielgrößen wurden ein Asthma-Symptom-Score (Tag/Nacht), der Gebrauch von Bedarfsmedikation und unerwünschte Ereignisse berichtet. Daten zu dem im Bericht ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellten Lungenfunktionsparameter FEV₁ lagen ebenfalls in allen Studien vor.

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid</i>					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Jenkins 2006	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Wirksamkeit 24 W Sicherheit ^b Follow-up ^c : -	Gesamtzahl: 341 ^d 226 (Form/Bud) 115 (Form+Bud)	Ort: Australien, Tschechien, Polen, Frankreich, Spanien, Österreich Zentren: 54 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Asthma-Kontrolle, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
<i>Erwachsene</i>					
Zetterström 2001	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 238 123 (Form/Bud) 115 (Form+Bud) + 1 weitere Gruppe: 124 (Bud)	Ort: Deutschland, Finnland, Irland, Norwegen, Schweden, Spanien, Zentren: 59 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Asthma-Kontrolle, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches Asthma- bedingtes Erwachen); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Rosenhall 2002	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: ≥ 2 W ^c Behandlung: 26 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 586 390 (Form/Bud) 196 (Form+Bud)	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; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2003a+b (Schwedische Sub- population der Studie Rosenhall 2002 für 6 M weiter geführt)	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: ≥ 2 W ^c Behandlung: 52 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 321 218 (Form/Bud) 103 (Form+Bud)	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; FEV ₁
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aubier 1999	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 28 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 338 167 (Salm/Flu) 171 (Salm+Flu) + 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: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; Schlaf-Score; Aktivitäten des täglichen Lebens; Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen; Therapiezufriedenheit; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Bateman 1998	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 244 121 (Salm/Flu) 123 (Salm+Flu)	Ort: <i>Großbritannien, Spanien, Südafrika, Portugal,</i> Zentren: 44 Zeitraum: 17.07.1996- 09.05.1997	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Chapman 1999	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 28 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 371 180 (Salm/Flu) 191 (Salm+Flu)	Ort: <i>Kanada, Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden</i> Zentren: 43 Zeitraum: 03.07.1996- 23.07.1997	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Kinder					
van den Berg 2000	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 257 125 (Salm/Flu) 132 (Salm+Flu)	Ort: <i>Estland, Finnland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Südafrika, Schweden</i> Zentren: 35; Zeitraum: 11/96-09/97	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multi- zentrisch mit angeschlosse- ner offener Phase	Run-in: 10-14 Tage doppelblinde Phase: 1 M offen Phase: 6 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 439 ^f 215 (Form/Bud) 224 (Salm/Flu)	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; FEV ₁
SAM40040 2004	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 24 W Follow-up: 1 W (optional)	Gesamtzahl: 1397 700 (Form/Bud) 697 (Salm/Flu)	Ort: 18 europäische Länder Zentren: 178 Zeitraum: 26.11.2001- 13.01.2003	Primäre Zielgröße: Asthma- Exazerbationsrate Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
SAM40048 2003	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 248 127 (Form/Bud) 121 (Salm/Flu)	Ort: Deutschland, Zentren: 27 Zeitraum: 16.08.2001- 02.09.2002	Primäre Zielgröße: FEV ₁ (Veränderung in % vom Sollwert) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score), Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller

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 Formoterol/Budesonid bzw. Formoterol + Budesonid
e: keine eindeutige zeitliche Abgrenzung der Run-in-Phase
f: Es existiert eine weitere Gruppe mit adaptierbarer Formoterol/Budesonid-Dosierung

Bud: Budesonid; FEV₁: Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; HRQL: Health related Quality of Life; M: Monat; PEF: Peak Expiratory Flow Rate; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; Salm: Salmeterol; W: Woche; WCAW: Well Controlled Asthma Week

Die *antiasthmatische Therapie* wird wiederum getrennt für die 3 Vergleiche dargestellt (Tabelle 6).

a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

In allen 3 Studien wurde die Prüfmedikation in den jeweiligen Gruppen in identischer Dosierung gegeben, allerdings war die Dosis in der Studie von Jenkins 2006 mit 9/320 µg 2 Inhalationen bid (36/1280 µg Formoterol/Budesonid pro Tag) doppelt so hoch wie in den Studien von Rosenhall 2002/2003a+b und Zetterström 2001 (4,5/160 µg 2 Inhalationen bid; 18/640 µg Formoterol/Budesonid pro Tag).

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 langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in der Vorbehandlungsphase ein. Die Benutzung von kurzwirksamen 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 zugelassen (orale Steroide, Anticholinergika, Antihistaminika und lokale Steroide, Beta-2-Rezeptoragonisten und Cromoglicat).

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

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.

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 400-500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200-250 µg/Tag (Bateman 1998, van den Berg 2000) bis zu Beclometason/Budesonid 1500-2000 µg/Tag oder Fluticason Propionat 750-1000 µg/Tag oder Flunisolide 1500-2000 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 Cromoglicaten gestattet. In der Kinderstudie (van den Berg 2000) waren auch weitere Begleitmedikamente erlaubt, wenn sie in konstanter Dosierung gegeben wurden.

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

In allen 3 Studien wurde Salmeterol/Fluticason in der Dosierung 50/250 µg 1 Inhalation bid (100/500 µg/Tag) verabreicht und in zwei Studien (Aalbers 2004, SAM40040 2004) mit Formoterol/Budesonid in der Dosierung 4,5/160 µg 2 Inhalationen bid (18/640 µg/Tag) verglichen, während in der Studie SAM40048 2003 6/200 µg Formoterol/Budesonid 1 Inhalation bid (12/400 µg/Tag) verabreicht wurden.

Die Vorbehandlung in der Studie von Aalbers 2004 umfasste ICS über mindestens 3 Monate, wobei im letzten Monat vor Studienbeginn eine konstante Dosierung von 500-1200µg Budesonid-Äquivalent einzuhalten war. Zusätzliche Behandlung wie auch die Gabe von LABA war gestattet. Die ICS-Behandlung und Bedarfsmedikation wurde in der Run-in-Phase fortgeführt. In der Beobachtungsphase waren nur Salbutamol und Terbutalin als Bedarfsmedikation gestattet, während weitere Asthma-Medikation weitgehend ausgeschlossen war. Die Studien SAM40040 2004 und SAM40048 2003 nannten als Vorbehandlung vergleichbare Dosierungen von ICS (BDP 1000 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 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.

Tabelle 6: Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Jenkins 2006	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (9/320 µg) 2 Inhalationen bid ^a + Inhaler 2: Placebo 2 Inhalationen bid	Inhaler 1: Formoterol 9 µg 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Budesonid 400 µg 2 Inhalationen bid ^a	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)
<i>Erwachsene</i>					
Zetterström 2001	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Placebo 2 Inhalationen bid	Inhaler 1: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Budesonid 200 µg 2 Inhalationen bid	ICS ≥ 30 Tage vor Studienbeginn in einer konstanten Dosis von ≥ 500 µg/Tag	Fortführung der ICS- Behandlung	Bedarfsmedikation Terbutalin und Salbutamol

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2002	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Inhaler 1: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Budesonid 160 µg 2 Inhalationen bid	ICS 400-1200 µg/Tag + täglicher Gebrauch von lang- oder kurzwirksamen Beta- 2-Rezeptoragonisten	ICS-Dosis der Vorbehandlung weitergeführt + Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: kurzwirksame 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 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2003a+b	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	I Inhaler 1: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Budesonid 160 µg 2 Inhalationen bid	ICS 400-1200 µg/Tag + täglicher Gebrauch von lang- oder kurzwirksamen Beta- 2-Rezeptoragonisten	ICS-Dosis der Vorbehandlung weitergeführt + Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten (Terbutaline und Salbutamol konstanter Hersteller, konstante Dosis)
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aubier 1999	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/500 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 500 µg 1 Inhalation bid	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 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Bateman 1998	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/100 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 100 µg 1 Inhalation bid	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: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 250 µg 1 Inhalation bid	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 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
Kinder					
van den Berg 2000	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/100 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 100 µg 1 Inhalation bid	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
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)	Doppelblinde Phase: Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid Offene Phase: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid	Doppelblinde Phase: Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Placebo, 1 Inhalation bid Offene Phase: Formoterol/Budesonid (4,5/160 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

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
SAM40040 2004	<i>Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg), 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid</i>	<i>Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg), 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Placebo, 1 Inhalation bid</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>
SAM40048 2003	<i>Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo + 1 Inhalation bid</i>	<i>Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (6 µg/200 µg) 1 Inhalation bid^b + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid</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, langwirksame inhalative Beta-2-Rezeptor- agonisten, orale oder parenterale Steroide (außer bei Asthma- Exazerbation)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller

a: Die unterschiedlichen Dosisangaben von Budesonid in der Kombination bzw. als Einzelpräparat sind durch unterschiedliche Messtechniken bedingt. Die 400 µg Dosis bezeichnet die abgemessene Dosis („metered“, „ex actuator“) und entspricht einer verabreichten Dosis von 320 µg („ex valve“)

b: Die unterschiedlichen Dosisangaben von Budesonid in der Kombination bzw. als Einzelpräparat sind durch unterschiedliche Messtechniken bedingt. Die 6/200 µg-Dosis bezeichnet die abgemessene Dosis („metered“, „ex actuator“) und entspricht einer verabreichten Dosis von 4,5/160 µg („ex valve“)

BDP: Beclometasondipropionat; bid: zweimal tägliche Gabe; ICS: inhalatives Glukokortikosteroid; LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; QVAR: Beclometason dipropionat HFA

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N	Alter [Jahre]^a	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn [% Sollwert]^b	Dauer der Erkrankung [Jahre]^b	Studien- abbrecher n (%)
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Jenkins 2006						
Form/Bud	226	46 (13-79)	36/64	67	8 (1-56)	30 (13,3)
Form+Bud	115	47 (12-79)	40/60	65	10 (1-66)	11 (9,6)
<i>Erwachsene</i>						
Zetterström 2001						
Form/Bud	123	47 (18-78)	53/47	74	19,1	20 (16,3)
Form+Bud	115	45 (18-77)	50/50	75	16,9	17 (14,8)
Rosenhall 2002						
Form/Bud	390	45 (18-81)	43/57	94 (37-149)	16,2 (1-67)	25 (6,4) ^c
Form+Bud	196	44 (18-78)	45/55	95 (50-155)	15,2 (1-63)	21 (10,7)
Rosenhall 2003a+b						
Form/Bud	218	44 (18-78)	44/56	94 (52-139)	17,9 (1-61)	12 (5,5) ^d
Form+Bud	103	43 (19-78)	49/51	96 (61-139)	16,2 (1-63)	15 (14,6) ^d
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Aubier 1999						
Salm/Flu	167	46 (12-78)	57/43	72 (1)	< 0,5 = 1 ≥ 0,5- < 1 = 2 ≥ 1- < 5 = 40 ≥ 5- < 10 = 36 ≥ 10- < 15 = 25 ≥ 15 = 63	31 (19)
Salm+Flu	171	48 (19-79)	50/50	72 (1)	< 0,5 = 0 ≥ 0,5- < 1 = 3 ≥ 1- < 5 = 38 ≥ 5- < 10 = 33 ≥ 10- < 15 = 27 ≥ 15 = 70	28 (16)

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^b	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^a	Studien- abbrecher n (%)
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Bateman 1998						
Salm/Flu	121	33 (12-78)	44/56	75 (I)	$< 0,5 = 0$ $\geq 0,5 - < 1 = 2$ $\geq 1 - < 5 = 29$ $\geq 5 - < 10 = 16$ $\geq 10 - < 15 = 20$ $\geq 15 = 54$	18 (15)
Salm+Flu	123	33 (12-76)	41/59	76 (I)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 4$ $\geq 1 - < 5 = 20$ $\geq 5 - < 10 = 27$ $\geq 10 - < 15 = 25$ $\geq 15 = 44$	17 (14)
Chapman 1999						
Salm/Flu	180	43 (13-73)	51/49	75 (I)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 3$ $\geq 1 - < 5 = 34$ $\geq 5 - < 10 = 39$ $\geq 10 - < 15 = 20$ $\geq 15 = 81$	20 (11)
Salm+Flu	191	41 (15-75)	43/57	77 (I)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 12$ $\geq 1 - < 5 = 29$ $\geq 5 - < 10 = 39$ $\geq 10 - < 15 = 39$ $\geq 15 = 69$	16 (8)

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N	Alter [Jahre]^a	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn [% Sollwert]^b	Dauer der Erkrankung [Jahre]^a	Studien- abbrucher n (%)
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason						
Kinder						
van den Berg 2000						
Salm/Flu	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)
Salm+Flu	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)
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason						
Jugendliche und Erwachsene						
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)						
Salm/Flu	224	46 (14-78)	49/51	85 (50-134)	12 (1-62)	25 (11)
Form/Bud	215	46 (13-85)	45/55	84 (45-156)	12 (1-60)	31 (14)
SAM40040 2004						
Salm/Flu	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)
Form/Bud	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)

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^b	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^a	Studien- abbrecher n (%)
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
SAM40048 2003						
Salm/Flu	121	47 (19-71)	47/53	65 (9) ^e	n. g.	7 (5,8)
Form/Bud	127	49 (20-78)	38/62	66 (8) ^e		6 (4,7)
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: Ein Patient wurde randomisiert, aber hat die Studienmedikation nicht bekommen und wurde daher hier nicht aufgeführt						
d: Studienabbrecher in der Extensionsstudie; Patienten, die nicht in die Fortführung der Studie eingewilligt haben: 8 (3,7 %) in der Form/Bud-Gruppe und 5 (4,9 %) in der Form+Bud-Gruppe						
e: Mittelwert (Standardabweichung)						
Bud: Budesonid; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; w: weiblich; n. g.: nicht berichtet						

In alle Studien wurden laut Ein-/Ausschlusskriterien der Studien Patienten mit unkontrolliertem Asthma eingeschlossen. Generell waren die Gruppen innerhalb der Studien vergleichbar. Unterschiede der Studienpopulationen zwischen den Studien werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

a) *Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid*

Auch wenn die Studie von Jenkins 2006 Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr einschloss, 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 43 und 47 Jahren. Meist wurden etwas mehr Frauen untersucht, was in der Studie von Jenkins 2006 besonders deutlich wird. Die Patienten der Jenkins 2006 Studie hatten mit 67 bzw. 65 % FEV₁ 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 in allen Studien unter 15 %. Bei Rosenhall 2003a+b betrug die Studienabbrecherrate 5,5 % bzw. 14,6 %. Entsprechend dieses Unterschiedes 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.

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

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 Salm/Flu-Arm der van den Berg 2000 Studie fanden sich 64 % Jungen und 36 % Mädchen. In den Erwachsenenstudien war das initiale FEV₁ 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) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Die Altersmittel der 3 Studien aus diesem Bereich lagen zwischen 46 und 49 Jahren und waren damit vergleichbar. Tendenziell wurden in allen Studien etwas mehr Frauen untersucht. Mit 85 bzw. 84 % FEV₁ vom Sollwert waren die Ausgangswerte der Patienten in der Aalbers 2004 Studie im Normbereich. Deutliche Lungenfunktionseinschränkungen zeigten mit 65 bzw. 66 % FEV₁ die Patienten der SAM40048-2003-Studie. Dies schränkt die Vergleichbarkeit, insbesondere mit der Studie von Aalbers 2004 ein, da die Chance für absolute Wirksamkeitsnachweise für diesen Parameter in den Studien unterschiedlich war. Der Anteil der Studienabbrecher lag zwischen 4,7 und 14 %.

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Ergebnisse der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität werden in Tabelle 8 vorgestellt. Ohne Mängel der Studien- und Publikationsqualität wurden insgesamt 4 von 11 Studien (36 %) eingestuft (Jenkins 2006, Chapman 1999, van den Berg 2000, SAM40040 2004), leichte Mängel wurden bei 3 Studien (27 %) gesehen (Zetterström 2001, Aubier 1999, SAM40048 2003) und grobe Mängel wiesen 4 Studien (36 %) auf (Rosenhall 2002, Rosenhall 2003a+b; Bateman 1998, Aalbers 2004). Relativ häufig wurden das Randomisierungsverfahren und das Concealment 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) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden das Randomisierungsverfahren und 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 mangelfrei 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 Form/Bud-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 Asthma-bedingten Studienabbruchern. Im Text werden 7 solche Fälle für die Form/Bud-Gruppe und 5 für die Form+Bud-Gruppe beschrieben. In Tabelle 3 der Publikation wurden dagegen 2,3 % (entspricht 9 Fällen) für die Form/Bud-Gruppe und 3,1 % (entspricht 6 Fällen) für die Form+Bud-Gruppe angegeben. In der Zusammenschau dieser Gegebenheiten wurden die Publikationen als mit groben Mängeln behaftet eingestuft.

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Für die 4 Studien des Vergleichs Salm/Flu vs. Salm+Flu blieb unklar, ob das Verfahren zur Ersetzung fehlender Werte konservativ war. In den Studien von Chapman 1999 und van den Berg 2000 wurden darüber hinaus keine Mängel festgestellt. In der dreiarmigen Studie von Aubier 1999 wurde der primäre Vergleich nicht spezifiziert, so dass eine Einstufung der Studien- und Publikationsqualität in „leichte Mängel“ erfolgte. In der Studie von Bateman 1998 bestand ein grober Mangel in der Publikationsqualität in der Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen und deren Interpretation (siehe Fußnote k in Tabelle 8).

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

In der Studie SAM40040 2004 wurden keine Mängel gesehen. Leichte Mängel traten in der Studie SAM40048 2003 auf. Bei letzterer bestand eine Inkonsistenz zwischen der Synopsis und dem Tabellenanhang im Studienbericht. Die Studie von Aalbers 2004 war nicht durchgängig verblindet, zudem war der Umgang mit Werten von Studienabbruchern unklar, so dass die Studien- und Publikationsqualität als mit groben Mängeln behaftet angesehen wurde.

Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität

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

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung^a	Fallzahl- planung^b	Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität^c
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason							
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>							
Aubier 1999	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar ^h	nein	leichte Mängel ⁱ
Bateman 1998	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar ^h	ja ^j	grobe Mängel ^k
Chapman 1999	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	unklar ^h	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 ^h	nein	keine Mängel
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason							
Aalbers 2004	<i>ja/ja</i>	ja ^l	adäquat	ja/teilweise	unklar	nein	grobe Mängel ^g
SAM40040 2004	<i>ja/ja</i>	ja	adäquat	<i>ja/ja</i>	ja	nein	keine Mängel
SAM40048 2003	<i>ja/ja</i>	ja	adäquat	<i>ja/ja</i>	nein	ja ^m	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

<p>a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Datenerhebung</p> <p>b: Fallzahlplanung inadäquat wenn fehlende oder unzureichende Angaben</p> <p>c: Definition: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d. h. unwesentliche Mängel <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen</p> <p>d: Fallzahl basiert auf Anforderung der Behörden im Rahmen der Zulassung und ist in diesem Zusammenhang (Primärziel: Sicherheit) adäquat</p> <p>e: ITT-Analyse nachvollziehbar für unerwünschte Wirkungen; für Wirksamkeit Zielgrößen unklar; keine Beschreibung, wie mit fehlenden Werten verfahren wurde</p> <p>f: Diskrepanz zwischen Tabelle 3 und Text bezüglich der Studienabbrecher aufgrund von Asthma-Symptomen</p> <p>g: grober Mangel wegen fehlender Verblindung und unklarer ITT-Analyse</p> <p>h: unklar, ob Umgang mit fehlenden Werten konservativ ist</p> <p>i: 3-armige Studien , primärer Vergleich ist nicht spezifiziert</p> <p>j: es wird in der Schlussfolgerung des Abstrakts „Äquivalenz“ festgestellt, obwohl statistisches Äquivalenzkriterium verfehlt wurde</p> <p>k: 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 ± 15 L/min ...“), in der Schlussfolgerung des Studienberichtes 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.“)</p> <p>l: nur für Double-blind-Phase zutreffend</p> <p>m: Inkonsistenz zwischen Synopse und Tabellenanhang des Studienberichtes: Angabe von „proportion of days without symptoms“ (Synopse) und „proportion of patients with no symptoms“ (Bericht) mit jeweils gleichen Zahlenwerten</p> <p>n: adäquate Fallzahlkalkulation für den Vergleich Form/Bud vs. Bud, keine Kalkulation für den Vergleich Form/Bud vs. Form+Bud</p> <p>ITT: Intention-to-treat</p>
--

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die Therapieziele, anhand derer die Nutzenbewertung der fixen Kombination von langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten und inhalativem Glukokortikosteroid vorgenommen werden soll, sind im Berichtsplan spezifiziert (vergl. Abschnitt 4.1.3).

Daten zum Effekt der Präparate bezüglich der Asthma-Symptomatik waren allen 3 Vergleichen, wenn auch in unterschiedlicher Operationalisierung, zu entnehmen. Einflüsse auf Exazerbationsraten wurden nur für die Vergleiche Form/Bud vs. Form+Bud und Salm/Flu vs. Form/Bud berichtet. Auswertungen für die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen sowie für unerwünschte Ereignisse waren wieder Gegenstand aller Studienpublikationen. Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens wurden für die Vergleiche Form/Bud vs. Form+Bud und Salm/Flu vs. Salm+Flu berichtet. Die Therapiezufriedenheit wurde nur in einer Studie für den Vergleich Salm/Flu vs. Salm+Flu untersucht.

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 Asthma-bedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Nutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

5.3.1 Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid

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 Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen dokumentiert.

Ergänzend zu den direkten Parametern der Asthma-Symptomatik wurden von Jenkins 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 Gesamt-Score dieses Instruments teilweise durch den Surrogatparameter FEV₁ bestimmt wird, flossen die Ergebnisse des ACQ nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern wurden nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik.

Tabelle 9: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Asthma-Symptomatik

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Asthma-Symptom-Score ^a von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	-0,62
		Form+Bud	-0,66
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		0,04; 95 %-KI: (-0,14; 0,22)
	Veränderung des Anteils symptomfreier Tage ^c (%) von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	31,2 %
		Form+Bud	32,2 %
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-1; 95 %-KI: (-8,2; 6,2)
Erwachsene			
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Asthma-Symptom-Score von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	-0,52; 95 %-KI: (-0,65; -0,39)
		Form+Bud	-0,44; 95 %-KI: (-0,57; -0,31)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-0,08 (n. s.)
	Veränderung des Anteils symptomfreier Tage (%) von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	25,0 %; 95 %-KI: (19,5; 30,6)
		Form+Bud	22,3 %; 95 %-KI: (16,6; 28,0)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		2,7 % (n. s.)
	Veränderung des Anteils von Nächten mit Asthma-bedingtem Erwachen (%) von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	-8,4 %; 95 %-KI: (-11,4; -5,4)
		Form+Bud	-5,6 %; 95 %-KI: (-8,7; -2,5)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-2,8 % (n. s.)
a: Asthma-Symptom-Score: 0-6; Summe aus Tag- und Nacht-Bewertung auf jeweils einer Skala von 0-3 b: Änderung zwischen den letzten 10 Tagen der Run-in-Phase und W 1-12 der Behandlung c: symptomfreie Tage: ein Tag und eine Nacht ohne Symptome (Symptom-Score = 0) und ohne Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen Form: Formoterol; Bud: Budesonid; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen			

Ergänzend zur direkten Beschreibung der Asthma-Symptomatik werden in Tabelle 10 Daten zum Gebrauch von Bedarfsmedikation als Maß für eine Asthma-Symptomatik, die vom Patienten als behandlungsbedürftig erlebt wird, dargestellt. Darüber hinaus zeigt Tabelle 10 Ergebnisse zu dem zusammengesetzten Endpunkt Asthma-Kontrolle.

Tabelle 10: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße		Ergebnis
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Anteils von Tagen ohne Bedarfsmedikation (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	36,1 %
		Form+Bud	38,6 %
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-2,5; 95 %-KI: (-9,6; 4,7)
	Veränderung des Anteils von Tagen mit Asthma-Kontrolle ^a (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	32,4 %
Form+Bud		32,2 %	
<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		0,3; 95 %-KI: (-7,0; 7,6)	
Erwachsene			
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Anteils von Tagen ohne Bedarfsmedikation (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	31,9 %; 95 %-KI: (26,3; 37,5)
		Form+Bud	31,9 %; 95 %-KI: (26,2; 37,6)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		0 (n. s.)
	Veränderung des Anteils von Tagen mit Asthma-Kontrolle (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	28,5 %; 95 %-KI: (22,8; 34,2)
Form+Bud		26,9 %; 95 %-KI: (21,1; 32,8)	
<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße		Ergebnis
Erwachsene			
Rosenhall 2002 Form/Bud; N = 390 Form+Bud; N = 196 26 W	Veränderung des ACQ-Score ^b von Studienbeginn	Form/Bud Form+Bud	-0,5; 95 %-KI: (-0,59; -0,42) -0,46; 95 %-KI: (-0,57;-0,35)
	<i>Gruppenunterschied</i>		„no significant difference“
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	Veränderung des ACQ-Score ^b von Studienbeginn	Form/Bud Form+Bud	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“
a: Tag mit Asthma-Kontrolle: ein Tag und eine Nacht ohne Symptome (Symptom-Score = 0), ohne Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen und ohne Bedarfsmedikation b: Änderung des mittleren Summen-Scores; Summen-Score als Mittelwert der Einzel-Scores; Wertebereich des Summen-Scores: 0 (gut kontrolliert) – 6 (extrem schlecht kontrolliert) ACQ = Asthma Control Questionnaire; Bud: Budesonid; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen			

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.

5.3.1.2 Asthma-Exazerbationen

Exazerbation, definiert als akute Verschlechterung einer Asthma-Symptomatik, 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 (s. Tabelle 11). Die Ergebnisse zu Exazerbationen zeigt Tabelle 12.

Tabelle 11: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, 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 Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen und/oder der Gebrauch von ≥ 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 ≥ 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

Tabelle 12: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
Jugendliche und Erwachsene		
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; 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>
	<i>Gruppenunterschied</i>	relative Risikoreduktion zugunsten Form/Bud 17 %; p = 0,13
	Tage mit leichten Exazerbationen [%]	% Tage mit leichten Exazerbationen
	Form/Bud Form+Bud	n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>Differenz der Mittelwerte</i> <i>Form/Bud - Form+Bud</i> -2,9 95 % KI: (-8,0; 2,2)
	Zeit bis zur ersten leichten Exazerbation	Tage bis zur leichten Exazerbation
	Form/Bud Form+Bud	n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>Hazard Ratio Form/Bud vs. Form+Bud</i> 0,833 95 % KI: (0,605; 1,147)

Fortsetzung

Tabelle 12 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
<i>Erwachsene</i>		
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud 6,5 % Form+Bud 9,6 %
	<i>Gruppenunterschied</i>	n. s.
	Anteil Patienten mit leichten Exazerbationen	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud beide Gruppen ca. 40 % Form+Bud (<i>Werte aus Grafik abgelesen</i>)
	<i>Gruppenunterschied</i>	n. g.
Rosenhall 2002 Form/Bud; N = 390 Form+Bud; N = 196 26 W	Anteil Patienten mit Exazerbation	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud 15 % Form+Bud 14 %
	<i>Gruppenunterschied</i>	- n. g.
	Nicht definiert	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud n. g. Form+Bud n. g.
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	<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 Form/Bud mit Form+Bud 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 erreicht 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 Formoterol und Budesonid.

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 scheinen vergleichbar in den Behandlungsgruppen. Wegen der niedrigen Auflösung der grafischen Darstellung (Kaplan-Meier-Kurve) in der Publikation, sind die absoluten Häufigkeiten nur

größenordnungsmäßig abzuschätzen und liegen 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 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 Form/Bud versus Form+Bud hinsichtlich der Zielgröße Exazerbation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Darreichungsformen feststellbar sind. Die numerisch auffälligen, aber nicht statistisch signifikanten Ergebnisse sind für die Gesamtheit der Studien nicht konsistent.

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. Die Ergebnisse zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen werden in Tabelle 13 präsentiert.

Tabelle 13: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

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

Informationen zu Konsultationsraten waren in den Vergleichsstudien von Form/Bud versus Form+Bud 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 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.

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. Bei der Darstellung der Art der unerwünschten Ereignisse wurden die am häufigsten aufgetretenen Ereignisse (Inzidenz $\geq 5\%$ der Patienten) und pharmakologisch vorhersagbare Ereignisse berichtet. 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.

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, 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 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 Darstellung der Arten von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen unterscheidet zwischen „am häufigsten aufgetretenen Ereignissen“ (Inzidenz $\geq 3\%$ der Patienten) und pharmakologisch vorhersagbaren unerwünschten Ereignissen. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte über standardisierte Fragebögen (Art, Beginn, Dauer, maximale Intensität der unerwünschten Ereignisse, Gegenmaßnahmen, Erholung) während der klinischen Untersuchungstermine.

Tabelle 14 zeigt Raten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 14: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse

Studie, (Studiendauer) N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE insgesamt /Asthma N (%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Jugendliche und Erwachsene				
Jenkins 2006 (24 W)				
Form/Bud (N = 226)	116 (51)	8 (4)	23 (10) ^b	9 (4)/n. g.
Form+Bud (N = 115)	63 (55)	3 (3)	17 (15) ^b	6 (5)/n. g.
Erwachsene				
Zetterström 2001 (12 W)				
Form/Bud (N = 123)	n. g.	0	n. g.	13 (n. g.)/5 (4,1)
Form+Bud (N = 115)		4 ^c		13 (n. g.)/8 (7,0)
Rosenhall 2002 (26 W)				
Form/Bud (N = 389)	n. g. (77)	13 (3,3)	n. g.	11 (n. g.)/7 (2,3) ^d
Form+Bud (N = 196)	n. g. (69)	5 (2,6)		9 (n. g.)/5 (3,1) ^d
Rosenhall 2003a+b (52 W ^e)				
Form/Bud (N = 218)	n. g. (87)	8 (3,7)	n. g.	n. g. (1,8)/n. g. (1,4)
Form+Bud (N = 103)	n. g. (82)	6 (5,8) (davon 1 mögl. Med.-assoz.)		n. g. (2,9)/n. g. (4,9)
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 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 Tendenzen zu höheren Raten unerwünschter Ereignisse in einem der Behandlungsarme beobachtet. Testungen auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen.

In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden in der mit der freien Kombination behandelten Gruppe 4 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 Gesamtzeit der Tage unter Behandlung berechnet. Sie betrug für die Form/Bud Gruppe 0,009 Ereignisse/Behandlungstag, für die Form+Bud-Gruppe 0,008 Ereignisse/Behandlungstag. Auch für die anderen Typen unerwünschter Ereignisse ergaben die Rosenhall Studien keine klaren Gruppenunterschiede.

Zwischen den Studien unterscheidet sich die Gesamtrate der berichteten unerwünschten Ereignisse deutlich. 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.

Tabelle 15 zeigt die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 15: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Studie (Beobachtungsdauer)	Art des UE	Form/Bud n (%)	Form+Bud n (%)
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 (24 W) Form/Bud (N = 226) Form+Bud (N = 115)	Atemwegsinfekt	30 (13)	17 (15)
	Bronchitis	12 (5)	5 (4)
	Rhinitis	12 (5)	4 (3)
	Pharyngitis	12 (5)	3 (3)
	Kopfschmerzen ^a	6 (3)	5 (4)
	Tremor ^a	10 (4)	9 (8)
	Dysphonie ^a	7 (3)	3 (3)
	<i>Gruppenunterschiede: nicht getestet</i>		
Erwachsene			
Zetterström 2001 (12 W) Form/Bud (N = 123) Form+Bud (N = 115)	Atemwegsinfekt	30 (24)	25 (22)
	Asthma-Verschlechterung	7 (6)	9 (8)
	Viraler Infekt	6 (5)	7 (6)
	Pharyngitis	6 (5)	4 (4)
	Rhinitis	3 (2)	5 (4)
	Kopfschmerzen ^a	3 (2)	3 (3)
	Dysphonie ^a	0	4 (4)
	Husten	5 (4)	1 (1)
	Gastroenteritis	1 (1)	2 (2)
	Rückenschmerz	4 (3)	3 (3)
<i>Gruppenunterschiede: nicht getestet</i>			
Rosenhall 2002 (26 W) Form/Bud (N = 389) Form+Bud (N = 196)	Atemwegsinfekt	(35,7)	(30,6)
	Virusinfekt	(10,0)	(8,7)
	Rachenirritation ^a	(6,7)	(4,1)
	Bronchitis	(5,9)	(7,7)
	Pharyngitis	(6,4)	(4,1)
	Kopfschmerzen	(5,9)	(4,6)
	Sinusitis	(4,9)	(6,1)
	Tremor ^a	(4,1)	(4,6)
	Rhinitis	(4,9)	(2,6)
	Dysphonie ^a	(4,6)	(2,0)
	Rückenschmerz	(3,1)	(2,0)
<i>Gruppenunterschiede: nicht getestet</i>			

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Studie (Beobachtungsdauer)	Art des UE	Form/Bud n (%)	Form+Bud n (%)
<i>Erwachsene</i>			
Rosenhall 2003a+b (52 W ^b) Form/Bud (N = 218) Form+Bud (N = 103)	Atemwegsinfekt	119 (55)	47 (46)
	Virusinfekt	25 (11)	8 (8)
	Kopfschmerzen	18 (8)	10 (10)
	Pharyngitis	18 (8)	6 (6)
	Dysphonie	15 (7)	5 (5)
	Sinusitis	12 (6)	6 (6)
	Rhinitis	14 (6)	3 (3)
	Tremor	12 (6)	4 (4)
	Bronchitis	8 (4)	6 (6)
	Rückenschmerz	11 (5)	2 (2)
	<i>Gruppenunterschied: jeweils nicht signifikant, p>0,1</i>		
a: pharmakologisch zu erwartende UE („pharmacologically predictable“)			
b: Beobachtungszeitraum am Beginn des Diskussionsteils (Rosenhall 2003a) spezifiziert als 12 Monate			

Bei der Aufschlüsselung nach Art der unerwünschten Wirkungen wurden ebenfalls keine Gruppenunterschiede deutlich, wobei eine statistische Testung lediglich für die 12-Monatsdaten von Rosenhall 2003a vorgenommen wurde. Die Ergebnisse verdeutlichen außerdem, dass die im Vergleich zu Jenkins 2006 bei Rosenhall 2002 registrierten höheren Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen in erster Linie auf Atemwegsinfekte und Virusinfekte zurückzuführen waren, bei den pharmakologisch zu erwartenden unerwünschten Ereignissen fanden sich in etwa vergleichbare Raten. Dies unterstreicht die Vermutung, dass es sich um erfassungsbedingte Unterschiede handelt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den 4 betrachteten Studien keine Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit und Art von unerwünschten Wirkungen zwischen den Darreichungsformen Form/Bud und Form+Bud feststellbar waren.

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 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 Asthma-bedingten Limitationen erfasst. Zusätzlich wird ein Gesamt-Score errechnet (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Erwachsene				
Rosenhall 2002 Form/Bud (N = 390) Form+Bud (N = 196) 26 W	Mittlerer adjustierter Anstieg des Gesamt-MiniAQLQ-Scores vom Ausgangswert		Studienbeginn MW (Spannweite)	Woche 13/26 ^a Anstieg (95 % KI)
		Form/Bud	5,3 (2-7)	0,48 (0,39-0,57)
		Form+Bud	5,4 (3-7)	0,45 (0,33-0,56)
		Form/Bud	5,1 (2-7)	0,60 (0,49-0,71)
	Domäne: Symptome	Form+Bud	5,2 (1-7)	0,53 (0,38-0,67)
		Form/Bud	5,6 (1-7)	0,31 (0,21-0,41)
	Domäne: Aktivität	Form+Bud	5,3 (2-7)	0,32 (0,19-0,45)
		Form/Bud	5,4 (2-7)	0,56 (0,46-0,67)
	Domäne: Emotion	Form+Bud	5,3 (2-7)	0,55 (0,41-0,69)
		Form/Bud	5,2 (2-7)	0,40 (0,29-0,51)
Domäne: Umwelt	Form+Bud	5,3 (2-7)	0,40 (0,26-0,55)	
<i>Gruppenunterschiede</i>		n. s. für den Gesamt-Score und für alle Domänen		
Rosenhall 2003a+b Form/Bud (N = 218) Form+Bud (N = 103) 52 W	Mittlerer adjustierter Anstieg des MiniAQLQ-Score vom Ausgangswert		Studienbeginn MW (Spannweite)	Woche 26 Anstieg (95 % KI)
		Form/Bud	n. g.	n. g.
		Form+Bud	n. g.	n. g.
<i>Gruppenunterschied</i>		der im ersten Studienteil erzielte Anstieg wurde gehalten, Gruppenunterschied zu 9 und 12 Monaten: n. s.		
a: mittlere Änderung von Studienbeginn zum mittleren Wert aus Woche 13 und 26 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, W: Wochen				

In der Studie von Rosenhall 2002 wurden in beiden Behandlungsarmen statistisch signifikante Verbesserungen sowohl im Gesamt-MiniAQLQ-Score als auch in den Einzeldomänen

„Aktivität“, „Symptome“, „Emotion“ und „Umwelt“ registriert. Für den Gesamt-Score 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.

Unterschiede bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht beobachtet. 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.

5.3.1.6 Lungenfunktion

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wird im Folgenden FEV₁ als Parameter der Lungenfunktion dargestellt. Berichtet wird die Veränderung der FEV₁ über die Studiendauer vom Ausgangswert, die absolut in Liter (l) oder in Prozentwerten angegeben werden kann. In allen 3 Studien wurden die Lungenfunktionsparameter nach den Vorgaben der European Respiratory Society gemessen.

Tabelle 17: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, FEV₁

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Anstieg des FEV ₁ im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁	
		Studienbeginn [absolut (l); % erwartet]	Woche 12 [Anstieg absolut (l)]
		Form/Bud Form+Bud	0,30 n. g.
<i>Gruppenunterschied</i>		<i>n. g.</i>	
Erwachsene			
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Geometrische Mittelwerte (l) vom Ausgangswert und nach 12 W	FEV₁	
		Studienbeginn	Woche 12
		Form/Bud Form+Bud	2,47 (95 %-KI 2,40; 2,55) 2,50 (95 %-KI 2,43-2,58)
<i>Gruppenunterschied</i>		<i>n. s.</i>	
Rosenhall 2002 Form/Bud; N = 390 Form+Bud; N = 196 26 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁	
		Studienbeginn [absolut (l); % erwartet]	Woche 26 [Anstieg relativ]
		Form/Bud Form+Bud	5-6 % 5-6 %
<i>Gruppenunterschied</i>		<i>n. g.</i>	
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (1 %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁	
		Studienbeginn [absolut (l); % erwartet]	Woche 52 [Anstieg relativ]
		Form/Bud Form+Bud	4-6 % 4-6 %
<i>Gruppenunterschied</i>		<i>n. g.</i>	
FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Flu: Fluticasonpropionat, KI: Konfidenzintervall, N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant, Salm: Salmeterol, W: Wochen			

In der Studie von Jenkins wurden verwertbare Angaben für die FEV₁ nur für den Studienarm Form/Bud berichtet, wobei die Ausgangswerte absolut und in % der erwarteten Werte, die Veränderung nur in absoluten Zahlen angegeben werden. Schätzt man anhand der gegebenen Daten die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert, beläuft sich diese auf etwa 14 % in den 12 Studienwochen. Bei der Interpretation der Größenordnung ist zu beachten, dass in die Studie Patienten mit deutlich gegenüber dem Normalwert erniedrigten FEV₁ (ca. 75 % der

erwarteten Werte) aufgenommen wurden. Außerdem handelt es sich um eine „Hochdosis-Studie“, in welcher im Vergleich zu den Arbeiten von Rosenhall 2002, Rosenhall 2003a+b und Zetterström 2001 die doppelte Medikamentendosis zum Einsatz kam. Für den Vergleich Form/Bud versus Form+Bud konnten die von Jenkins berichteten Daten nicht herangezogen werden.

In der Studie von Zetterström 2001 wurden ausschließlich absolute Angaben sowohl für den FEV₁ Ausgangswert, als auch für den mittleren Wert bei Studienende gemacht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gefunden. Schätzt man anhand der gegebenen Daten die prozentuale Veränderung, so belaufen sich die Werte auf 8 % (Form/Bud) und 7 % (Bud + Form). Die Größenordnung der erzielten Veränderung lag damit zwischen den von Jenkins 2006 und Rosenhall 2002 und 2003a+b berichteten Werten, was die Annahme, dass die erzielbare Veränderung von den Ausgangswerten abhängt, bestätigt. Die in die Studie von Zetterström eingeschlossenen Patienten wiesen mittlere FEV₁ Ausgangswerte an der Grenze des Normalbereichs auf.

In die Studien von Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b wurden Patienten mit im Mittel weitgehend normalen FEV₁ Werten herangezogen. Die Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten war, über 26 bzw. 52 Wochen betrachtet, dementsprechend niedrig, ihre klinische Relevanz fraglich. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht gesehen.

5.3.2 Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason

5.3.2.1 Asthma-Symptomatik

In den Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Salmeterol und Fluticason 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 Schlaf-Skala. Diese Skala hatte die 3 Items (Schlaflosigkeit durch Asthma, Beeinträchtigung der Arbeit durch Asthma, Nächte mit mindestens 1 Erwachen wegen Asthmas), aus denen zusätzlich ein Gesamt-Score 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 Schlaf-Skala 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, so dass ein Vergleich der Ergebnisse zwischen den Studien nicht ohne weiteres möglich war (siehe Tabelle 18 und Tabelle 21). 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 19 und Tabelle 22).

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik aus den Publikationen.

Tabelle 18: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Kinder				
Van den Berg 2000 Salm/Flu, N = 125 Salm+Flu, N = 132 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	24 %	61 %
		Salm+Flu	20 %	59 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> p = 0,904		
		Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	49 %	78 %
		Salm+Flu	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)	Symptomfreie Tage			
	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Salm/Flu	13 %	62 %	
	Salm+Flu	13 %	62 %	
<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.			
	Symptomfreie Nächte			
	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Salm/Flu	42 %	82 %	
	Salm+Flu	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 Salmeterol und Fluticason. Ohne dass die klinische Relevanz einschätzbar ist, zeigte sich in einer Studie (Chapman 1999) ein numerisch auffälliger Unterschied ohne statistische Signifikanz zu Gunsten 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 19 präsentiert.

Tabelle 19: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn ^a n (%)	Woche 9-12 n (%)	Gruppenunterschied p-Wert ^b
Erwachsene				
Aubier 1999 (12 W) ^c				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	167	0	30 (20)	0,843
Salm+Flu	171	0	33 (21)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		20 (13)	50 (33)	0,774
Salm+Flu		18 (12)	54 (35)	
Bateman 1998 (12 W)				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	121	1 (1)	25 (23)	0,446
Salm+Flu	123	2 (2)	37 (34)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		9 (8)	38 (35)	0,417
Salm+Flu		10 (9)	40 (36)	
Chapman 1999 (12 W) ^c				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	180	0	19 (11)	0,307
Salm+Flu	191	0	15 (8)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		26 (15)	55 (33)	0,133
Salm+Flu		23 (12)	49 (26)	
Kinder				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	125	4 (3)	25 (21)	0,473
Salm+Flu	132	2 (2)	24 (19)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		20 (17)	40 (33)	0,432
Salm+Flu		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 19 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 zu Gunsten 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 Salmeterol und Fluticason.

Tabelle 20 präsentiert die Ergebnisse zum Einfluss des Asthmas und der Studienmedikation auf den Schlaf der Patienten.

Tabelle 20: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Ergebnisse der Schlaf-Skala

Studie (Beobachtungsdauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171	Gruppenunterschied p-Wert ^a
Aubier 1999 (28 W)			
Mittelwert Gesamt-Score ^b			
Woche 0	64	67	
Woche 28	79	80	
Änderung W 0 nach W 28	15	13	
Medianer Gesamt-Score			
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: Gesamt-Score 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 Schlaf-Skala bestätigen die mit den Asthma-Symptom-Skalen erhobenen Daten. Im Lauf der Behandlung kommt es in beiden Gruppen zu einer Besserung der Symptomatik. Auch mit diesem Instrument zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

Tabelle 21: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis			
Chapman 1999 ^b Salm/Flu, N = 180 N = 191 (offen) 28 W Beobachtung der Einnahme von Bedarfsmedikation 12 W	Anteil (%) von Patienten mit >75 % Tagen/Nächten ohne Bedarfsmedikation <i>Medianer Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	Patienten mit > 75 % Tage ohne Bedarfsmedikation			
			Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	6 %	40 %	
		Salm+Flu	11 %	34 %	
		<i>Gruppenunterschied:</i>		-4 % (90 %-KI -11,0)	
				Patienten mit > 75 % Nächte ohne Bedarfsmedikation	
			Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	47 %	69 %	
		Salm+Flu	47 %	62 %	
		<i>Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> -3 % (90 %-KI -6,0)	
Kinder					
Van den Berg 2000 Salm/Flu, N = 125 Salm+Flu, N = 132 12 W	Tage und Nächte ohne Salbutamol Bedarfsmedikation (medianer Anteil (%) Tage ohne Medikation) Streuungsmaß n. g. <i>Medianer Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	Tage (%) ohne Bedarfs-Notfallmedikation			
			Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	57 % ^a	89 % ^a	
		Salm+Flu	46 % ^a	86 % ^a	
		<i>Gruppenunterschied:</i>		-1 % (90 %-KI -5,1; p = 0,235)	
				Nächte (%) ohne Bedarfs-Notfallmedikation	
			Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	86 %	98 %	
		Salm+Flu	100 %	96 %	
		<i>Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> 0 % (90 %-KI -1, 0; p = 0,853)	
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 ist 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 22 dargestellt.

Tabelle 22: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn ^a n (%)	Woche 9-12 n (%)	Gruppenunterschied p-Wert ^b
Erwachsene				
Aubier 1999 (12 W) ^c				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	167	12 (8)	38 (25)	0,498
Salm+Flu	171	7 (4)	43 (28)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		46 (31)	65 (43)	0,420
Salm+Flu		44 (28)	66 (43)	
Bateman 1998 (12 W)				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	121	11 (10)	37 (34)	0,317
Salm+Flu	123	12 (11)	48 (44)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		20 (18)	53 (48)	0,826
Salm+Flu		32 (29)	55 (50)	
Chapman 1999 (12 W) ^c				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	180	5 (3)	31 (18)	0,047
Salm+Flu	191	13 (7)	31 (17)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		57 (34)	84 (50)	0,002
Salm+Flu		49 (26)	65 (35)	
Kinder				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	125	31 (26)	48 (40)	0,470
Salm+Flu	132	32 (25)	50 (39)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		57 (48)	72 (60)	0,849
Salm+Flu		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 Wochen				
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm:				

Salmeterol; W: Woche

Die Verteilung der Tage bzw. Nächte ohne Bedarfsmedikation zeigte in der Studie von Chapman 1999 einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der Fixkombination (in Tabelle 22 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 zu Gunsten der freien Kombination (Bateman 1998), so dass das Einzelergebnis von Chapman 1999 als nicht sehr belastbar eingestuft wird.

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 23 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 23: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie (Studiendauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171
Aubier 1999 (28 W)		
Zahl der Kontakte mit Versorgungseinrichtungen	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)
Ambulante Kontakte	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
Krankenhausaufnahmen	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.

5.3.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 24: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Erwachsene				
Aubier 1999 (28 W)				
Salm/Flu (N = 167)	119 (71)	3 (2)	28 (17)	16 (10)
Salm+Flu (N = 171)	124 (73)	8 (5)	24 (14)	16 (9)
			Asthma-assoz. 4 (2) 6 (4)	
Bateman 1998 (12 W)				
Salm/Flu (N = 121)	88 (73)	3 (2)	18 (15)	11 (9)
Salm+Flu (N = 123)	69 (56)	2 (2)	17 (14)	9 (7)
	Kopfschmerzen 15 (12) 5 (4) (p = 0,02)			Asthma-assoz. 4 3
Chapman 1999 (28 W)				
Salm/Flu (N = 180)	160 (89)	8 (4)	44 (24)	12 (7)
Salm+Flu (N = 191)	164 (85)	8 (4)	40 (21)	9 (5)
				Asthma-assoz. 5 5
Kinder				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Salm/Flu (N = 125)	84 (67)	4 (3)	13 (10)	2*
Salm+Flu (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 vanden 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.

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

Studie (Studiendauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171
Aubier 1999 (12 W) ^a	Patienten in der Auswertung ^b <i>n</i> = 144	Patienten in der Auswertung ^b <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 ^c		
	Patienten in der Auswertung ^b <i>n</i> = 138	Patienten in der Auswertung ^b <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 ^c		
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		

Etwas 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 mussten 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 Salmeterol und Fluticason.

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 mit Hilfe 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 26 zeigt die Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit.

Tabelle 26: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie

Studie (Studiendauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171
Aubier 1999 (28 W)	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
Zufriedenheit zu Studienbeginn ^a (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 ^a (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 ^b sehr zufrieden oder zufrieden	123 (81)	121 (79)
	<i>p</i> = 0,603 ^c	
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers		
a: für Patienten mit Daten zu Studienbeginn und Studienende (Salm/Flu: n = 148; Salm+Flu: n = 151)		
b: für Patienten mit Daten am Studienende (Salm/Flu: n = 151; Salm+Flu: 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 Salmeterol und Fluticason 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.

5.3.2.6 Lungenfunktion

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde FEV₁ als Parameter der Lungenfunktion dargestellt. Tabelle 27 zeigt die Änderungen der Lungenfunktion im Lauf der Studien.

Tabelle 27: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, FEV₁

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Erwachsene				
Aubier 1999 Salm/Flu, N = 167 Salm+Flu, N = 171 28 W	Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 28 [Anstieg absolut, relativ]	
		Salm/Flu	2,44; 73 %	0,25; 12 %
		Salm+Flu	2,32; 73 %	0,15; 7 %
Gruppenunterschied		-0,1, p = 0,061, 95 %-KI :(-0,21; 0,01)		
Bateman 1998 Salm/Flu, N = 121 Salm+Flu, N = 123 12 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 12 [Anstieg absolut, relativ]	
		Salm/Flu	2,42; 75 %	0,20; 6 %
		Salm+Flu	2,33; 76 %	0,17; 6 %
Gruppenunterschied		absolut: -0,03, 95 %-KI :(-0,13; 0,07) relativ: 0, 95 %-KI :(-3; 3)		
Chapman 1999 Salm/Flu, N = 180 Salm+Flu, N = 191 28 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 28 [Anstieg absolut]	
		Salm/Flu	2,51; 75 %	0,26
		Salm+Flu	2,55; 77 %	0,24
Gruppenunterschied		-0,02, 95 %-KI :(-0,10; 0,06)		
Kinder				
Van den Berg 2000 Salm/Flu, N = 125 Salm+Flu, N = 132 12 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 12 [Anstieg absolut]	
		Salm/Flu	1,53; 86 %	0,21
		Salm+Flu	1,57; 84 %	0,13
Gruppenunterschied		-0,08, 95 %-KI :(-0,15; 0) p = 0,052		
Kursive Angaben stammen aus den Studienberichten des Herstellers FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Flu: Fluticasonpropionat, KI: Konfidenzintervall, l: Liter; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant, Salm: Salmeterol, W: Wochen				

Der Lungenfunktionsparameter FEV₁ zeigt in den Studien von Aubier 1999 und van den Berg 2000 numerisch auffällige Unterschiede ohne statistische Signifikanz zu Gunsten des Kombinationspräparats, die aber als klinisch wenig bedeutsam eingeschätzt werden. Die beiden anderen Studien berichteten weder einen statistisch signifikanten noch einen klinisch relevanten Unterschied, so dass die genannten Unterschiede mit Zurückhaltung interpretiert werden.

5.3.3 Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason

5.3.3.1 Asthma-Symptomatik

Beim Vergleich des Effekts von Form/Bud versus Salm/Flu auf die Asthma-Symptomatik wurden in den 3 aufgefundenen Studien die Zielgrößen Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage/Nächte betrachtet. Ergänzend wurde 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.

Asthma-Symptom-Score

Die Schwere der aktuellen Asthma-Symptomatik wurde in den 3 Studien auf mehrstufigen Skalen erfasst. In den Studien Aalbers 2004 und SAM40048 kamen 5-stufige Tagesskalen zum Einsatz, in SAM40040 wurde eine 6-stufige Tagesskala verwendet. Die nächtlichen Symptome wurden in SAM40048 in einer 4-stufigen Skala, in SAM40040 in einer 5-stufigen Skala erfasst. 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: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Symptom-Score^a

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn	Während der Behandlung	Gruppenunterschied der Änderung zwischen Studienbeginn und W 24
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert [95 % KI]
Aalbers 2004 (28 W)				
Symptom-Score (Tag)			W 5-28	
Form/Bud	215	1,6 (0,0-4,1)	0,9 (n. g.) ^b	n. g.
Salm/Flu	224	1,5 (0,0-4,3)	0,8 (n. g.) ^b	
SAM40040 2004 (24 W)				
Symptom-Score (Tag)			W 1-24	
Form/Bud	700	1,8 (0,73)	0,8 (0,78)	0,03 [-0,04; 0,10] ^c p = 0,425
Salm/Flu	697	1,8 (0,75)	0,8 (0,79)	
Symptom-Score (Nacht)				
Form/Bud		0,9 (0,69)	0,4 (0,56)	-0,02 [-0,07; 0,03] ^c p = 0,383
Salm/Flu		1,0 (0,68)	0,4 (0,56)	
SAM40048 2003 (12 W)				
Symptom-Score (Tag)			W 10-12	
Form/Bud	127	1,11 (0,77)	0,87 (0,84)	n. g.
Salm/Flu	121	1,20 (0,70)	0,74 (0,70)	
Symptom-Score (Nacht)				
Form/Bud		1,55 (0,73)	0,99 (0,91)	n. g.
Salm/Flu		1,48 (0,79)	0,89 (0,80)	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
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); hohe Punktwerte zeigen schwere Asthma-Symptome an				
b: Wert aus einer Graphik abgelesen				
c: Salm/Flu - Form/Bud; ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
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. Lediglich in der Studie SAM40040 wurden die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mittels adjustierter ANCOVA Analysen 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. Wegen der Unterschiede zwischen den verwendeten Skalen sowie wegen 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 und SAM40048 berichtet (siehe Tabelle 29). Tage bzw. Nächte ohne Symptome waren jeweils eine Ausprägung der verwendeten Symptomskalen.

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

Studie	Zielgröße	Ergebnis		
SAM40040 2004 24 W	Symptomfreie Tage in W 1-24	% symptomfreie Tage	Form/Bud N (%)	Salm/Flu 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 Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression (proportional Odds) adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio 1,03 95 % KI [0,84; 1,25] p = 0,800	
	Symptomfreie Nächte in W 1-24	% symptomfreie Nächte	Form/Bud N (%)	Salm/Flu 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 Salm/Flu / Form/Bud (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	Patienten ohne Symptome		Form/Bud	Salm/Flu
	Median, [%]			
	Gruppenunterschied nicht genannt	Studienbeginn	7	0
		Woche 10-12	14	14
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche				

In der Studie SAM40040 2004 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 zeigte keinen Unterschied bzgl. des medianen Anteils von Patienten ohne Symptome während der letzten 2 Wochen der Behandlung. 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: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation

Studie	Zielgröße		Ergebnis		
SAM40040 2004 24 W	Tage ohne Bedarfsmedikation	% Tage	Form/Bud N (%)	Salm/Flu 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 Salm/Flu / Form/Bud (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	Form/Bud N (%)	Salm/Flu 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 Salm/Flu / Form/Bud (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		Form/Bud	Salm/Flu	
	Median, [%]				
	Gruppenunterschied nicht genannt	Studienbeginn	0	0	
		Woche 10-12	22	14	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller 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 unter beiden Fixkombinationen vergleichbar. Die statistische Analyse zeigte keine Gruppenunterschiede. In SAM40048 2003 war der Median der Tage ohne Bedarfsmedikation in der Form/Bud-Gruppe höher als in der Salm/Flu-Gruppe, ein Signifikanztest wurde jedoch nicht durchgeführt, so dass unklar blieb, ob dieses Ergebnis statistisch signifikant war.

Asthma Control Questionnaire

In der Studie SAM40040 wurde die Veränderung der Asthma-Kontrolle mit dem standardisierten Asthma Control Questionnaire (ACQ) erfasst (siehe Abschnitt 5.3.1.1). Da der Gesamt-Score dieses Instruments teilweise durch den Surrogatparameter FEV₁ bestimmt wird, flossen die Ergebnisse des ACQ nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern wurden nur ergänzend dargestellt.

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

Studie (Beobachtungsdauer)	Form/Bud N = 697 Mittelwert (SD)	Salm/Flu N = 694 Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied (Salm/Flu - Form/Bud) ^a
SAM40040 2004 (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) ^a	1,01 (0,03) ^b	1,00 (0,03) ^b	
ACQ Änderung vom Studienbeginn zum Studienende (adjustierte Daten) ^a	-1,05 (0,03) ^b	-1,06 (0,03) ^b	-0,01 (0,04) ^b 95 % KI [-0,09; 0,07] p = 0,829
Alle Daten aus dem Studienbericht des Herstellers			
a: ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn			
b: Mittelwert (Standardfehler)			
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Intention-to-treat-Population; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; Salm: Salmeterol			

In beiden Gruppen wurde 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 Unterschiede zwischen den Fixkombinationen Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason zeigten.

5.3.3.2 Asthma-Exazerbationen

In den 3 Studien zum Vergleich von Form/Bud mit Salm/Flu lagen den Auswertungen für Exazerbationsraten unterschiedliche Definitionen von Exazerbation zugrunde (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, 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
SAM 40040	<p>Leichte Exazerbation: eine morgendliche PEFR > 20 % unter dem Wert zu Studienbeginn (Mittelwert der letzten 7 Tage der Run-in-Phase) an ≥ 2 aufeinander folgende Tage 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 verschlechtertem Asthma (morgendliche PEFR > 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 auseinander lagen.</p> <p>Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die eine Krankenhausaufweisung notwendig machte</p>
SAM40048	unklare Definition von Exazerbation – Daten blieben unberücksichtigt

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

Studie	Zielgröße	Ergebnis			
Aalbers 2004 28 W	Absolute Zahl der Exazerbationen (Ereignisse)	Gesamtzahl der Exazerbationen			
		Form/Bud	50		
		Salm/Flu	59		
		Krankenhauseinweisung/Notaufnahme			
		Form/Bud	3		
		Salm/Flu	8		
		Orale Glukokortikosteroide			
		Form/Bud	47		
		Salm/Flu	51		
	Exazerbationsrate, Mittelwert (Ereignisse/Monat und Patient)	Form/Bud	0,036/Monat		
		Salm/Flu	0,041/Monat		
SAM40040 2004 24 W	Exazerbationsrate; Mittelwert (SD) (Ereignisse/24 Wochen und Patient)	Form/Bud	3,07 (4,27)/24 Wochen		
		Salm/Flu	3,06 (4,44)/24 Wochen		
	Gruppenvergleich der Raten: Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus Poisson-Modell adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)	Ratio 0,96			
		95 % KI [0,84;1,10]			
		p = 0,571			
	Zahl der Exazerbationen pro Patient	Exazerbationen	Form/Bud	Salm/Flu	
			N (%)	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 Salm/Flu / Form/Bud (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): Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Exazerbationen

Studie	Zielgröße	Ergebnis		
SAM40040 2004 24 W	Schweregrad der Exazerbationen (Patienten mit Exazerbationen des genannten Schweregrads)	Schweregrad	Form/Bud	Salm/Flu
			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 Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		<i>Odds Ratio 1,11 95 % KI [0,90;1,36] p = 0,317</i>	
	Zeit bis zur Exazerbation Median aus Kaplan-Meier Analyse	Form/Bud	47 Tage	
		Salm/Flu	40 Tage	
	Gruppenvergleich Salm/Flu / Form/Bud Hazard Ratio		<i>1,03 95 % KI [0,91; 1,18] p = 0,617</i>	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; M: Monate				

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

In der Studie SAM40040 2004 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. Die 95 % Konfidenzintervalle um die Odds Ratios für einen Unterschied zwischen Salm/Flu und Form/Bud beinhalteten den Wert 1 und war damit ebenfalls als nicht signifikant zu interpretieren.

5.3.3.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

SAM40040 2004 war die einzige Studie unter den Direktvergleichen, in der die Inanspruchnahme von Asthma-bezogenen 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 zeigt die entsprechenden Daten aus SAM40040 2004. In Aalbers 2004 wird darüber hinaus die Zahl der Krankenhauseinweisung in Folge einer Exazerbation berichtet (siehe Abschnitt 5.3.3.2).

Tabelle 34: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie (Beobachtungsdauer)	Form/Bud N = 697		Salm/Flu N = 694		Gruppen- unterschied ^a
	Risiko [95 % KI]		Risiko [95 % KI]		
SAM40040 2004 (24 W)					
Arztbesuche					
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		
Inzidenzrate ^b	4,4		5,0		0,88 [0,60; 1,29]
Besuch einer Ambulanz					
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		
Inzidenzrate	2,6		2,5		1,04 [0,62; 1,75]
Besuch der Notaufnahme					
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		
Inzidenzrate	0,9		0,7		1,29 [0,51; 3,26]
Krankenhauseinweisungen					
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		
Inzidenzrate	0,1		0,5		0,20 [0,02; 1,71]
Intensivstation					
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		
Inzidenzrate	0		0,6		n.b.
Allgemeine Station					
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		
Inzidenzrate	0,4		1,4		0,29 [0,10; 0,85]
<p>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)</p> <p>a: Gruppenunterschied bzgl. der Zahl der Patienten: Differenz des absoluten Risikos mit 95 % Konfidenzintervall; Gruppenunterschied bzgl. der Inzidenzraten: Verhältnis der Inzidenzrate Form/Bud zur Inzidenzrate Salm/Flu mit 95 % Konfidenzintervall</p> <p>b: Inzidenzrate = Rate der Kontakte pro 10 000 Behandlungstage = (Zahl der Kontakte/Dauer der Behandlung) x 10 000</p> <p>Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten; n.b.: nicht berechenbar; Salm: Salmeterol; W: Woche</p>					

Neben den absoluten Zahlen der Kontakte und der betroffenen Patienten wurden die Inanspruchnahmen pro 10 000 Behandlungstage berichtet. Der Gruppenvergleich erfolgte im Studienbericht rein deskriptiv. Berechnungen zum Vergleich der absoluten Risiken und der Inzidenzraten zwischen den Fixkombinationen wurden vom IQWiG durchgeführt.

Bei den eher häufigen ambulanten Inanspruchnahmen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Diese Beobachtung schließt den Besuch der Notaufnahme ein.

Bei den seltener vorkommenden stationären Behandlungsanlässen waren durchgängig geringfügig höhere Raten in der mit Salm/Flu behandelten Gruppe zu verzeichnen. In der Form/Bud-Gruppe wurde 1 Patient einmal auf eine allgemeine Station eingewiesen. Unklar bleibt, wie es bei nur einer Krankenhauseinweisung zu 4 Kontakten mit der allgemeinen Station kommen kann. In der Salm/Flu-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 bleibt wiederum wie es innerhalb der einen Einweisung zu mehreren Kontakten kommen kann. Die höhere Zahl der Krankenhauseinweisungen unter Salm/Flu im Vergleich zu Form/Bud spiegelt sich auch in der höheren Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Salm/Flu-Gruppe wieder (siehe Abschnitt 5.3.3.4). Die Bedeutung dieses Unterschieds zwischen den Behandlungsoptionen ist wegen der geringen Fallzahlen schwer einzuschätzen.

Die Berechnungen zum Gruppenunterschied zeigten mit einer Ausnahme keine signifikanten Differenzen zwischen den Fixkombinationen. Bei der Rate der Kontakte mit einer allgemeinen Station ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Form/Bud-Fixkombination. Die Zahl der Patienten mit Kontakt zu einer allgemeinen Station unterschied sich zwischen den Gruppen allerdings nicht. Zusammenfassend zeigt die Studie keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen Form/Bud und Salm/Flu.

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 und SAM40048 2003 wurden die Termini unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und medikamentanassoziierte unerwünschte Ereignisse in Analogie zu der in Zulassungsstudien gebräuchlichen Nomenklatur verwendet.

Tabelle 35: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Aalbers 2004 (28 W)				
Form/Bud (N = 215)	124 (58)	11 (5)	n. g.	10 (5)
Salm/Flu (N = 224)	147 (66)	5 (2)	n. g.	9 (4)
		insgesamt 31 SUE		
SAM40040 2004 (24 W)				
Form/Bud (N = 700)	377 (54)	12 (2), 13 SUE	61 (9)	10 (1)
Salm/Flu (N = 697)	384 (55)	20 (3), 29 SUE	58 (8)	14 (2)
SAM40048 2003 (12 W)				
Form/Bud (N = 127)	39 (31)	1 (1), 1 SUE	n. g.	3 (2)
Salm/Flu (N = 121)	44 (36)	1 (1), 1 SUE		2 (2)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten 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 Salm/Flu höher als unter Form/Bud. In SAM40040 2004 und SAM40048 2003 zeigten sich dagegen keine Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Bei den Raten medikamentenassoziiertes unerwünschter Ereignisse und den Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse waren bei kleinen Fallzahlen keine Gruppenunterschiede zu beobachten. Die Ergebnisse wurden nicht auf statistische Signifikanz überprüft.

Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 betroffene Patienten) unter Form/Bud etwas höher als unter Salm/Flu mit 2 % (5 betroffene Patienten). Aus der Publikation geht nicht hervor, um welche schwerwiegenden Ereignisse es sich handelte. In der Studie SAM40040 sind die Raten vergleichbar, bei Betrachtung der absoluten Patientenzahlen sowie der Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse pro Patient selbst zeigten sich jedoch unter Salm/Flu höhere Werte als unter Form/Bud. Diese Beobachtung war konsistent mit der höheren Zahl der Asthma-bedingten Krankenhauseinweisungen in der Salm/Flu-Gruppe (siehe Abschnitt 5.3.3.3). Die Analyse der einzelnen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte, dass der Unterschied durch Ereignisse im unteren Respirationstrakt zustande kommt. Unter Salm/Flu traten bei 9 Patienten folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: Asthma bei 6 Patienten, Pneumonie bei 2, Atembeschwerden bei 2, Atemwegsobstruktion bei 1, Husten bei 1, Atemwegsinfekt bei 1. Im

Vergleich dazu wurden unter Form/Bud bei 1 Patienten Asthma und Pneumonie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der unteren Atemwege beobachtet (Daten aus dem Studienbericht). In der Studie SAM40048 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da für die Studie von Aalbers 2004 keine Detailinformationen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vorliegen, ist eine Beurteilung der gegenläufigen Trends in den vorliegenden Studien schwierig. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede bleibt unklar.

5.3.3.5 Lungenfunktion

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde FEV_1 als Parameter der Lungenfunktion dargestellt. Die Messung der Zielgröße FEV_1 erfolgte bei Aalbers 2004 nach den Kriterien der European Respiratory Society und in der Studie SAM40040 2004 nach den Vorgaben der American Thoracic Society. Für SAM40048 2003 wurde die Methode der Messung des FEV_1 nicht spezifiziert.

Tabelle 36: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, FEV₁ [Liter]

Studie (Beobachtungsdauer)	Studienbeginn Mittelwert (SD) /(Spannweite)	Studienende Mittelwert (SD)	Änderung vom Studienbeginn zum Studienende	Gruppenunterschied [95 % KI] p-Wert
Aalbers 2004 (28 W)				
Form/Bud (N = 215)	2,78 (1,02-5,76)	n. g.	n. g.	-0,058 ^a
Salm/Flu (N = 224)	2,70 (1,03-4,94)	n. g.	n. g.	[-0,113; -0,002] p < 0,05
SAM40040 2004 (24 W)				
Form/Bud (N = 700)	2,40 (0,85)	2,68 (0,02) ^b	0,27 (0,02) ^b	0,03 (0,022) ^c
Salm/Flu (N = 697)	2,43 (0,83)	2,71 (0,02) ^b	0,29 (0,02) ^b	[-0,02; 0,07] p = 0,221
SAM40048 2003 (12 W)				
Form/Bud (N = 127)	2,04 (0,53)	2,39 (0,74)	0,34 (0,44) ^d	p = 0,099 ^e
Salm/Flu (N = 121)	2,07 (0,55)	2,51 (0,80)	0,44 (0,54) ^d	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
a: Unterschied der Änderung vom Studienbeginn zum Studienende, Salm/Flu - Form/Bud; Vorteil für Form/Bud; ANCOVA adjustiert für Land, Wert zu Studienbeginn				
b: Mittelwert (Standardfehler), aus ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
c: Unterschied der Änderung vom Studienbeginn zum Studienende, Salm/Flu - Form/Bud, aus ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
d: Mittelwert (Standardabweichung) aus ANOVA adjustiert für Zentrum				
e: aus ANOVA adjustiert für Zentrum				
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				

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde als Differenz der absoluten FEV₁ Werte zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende ausgedrückt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Differenzen zugunsten der Behandlung mit Form/Bud wurde lediglich in der Studie von Aalbers 2004 gemessen. Dabei ist fraglich, welche klinische Signifikanz der Differenz von 0,058 Litern beizumessen ist. In SAM40040 2004 und SAM40048 2003 wurden für die Änderung des FEV₁ keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet, die numerischen Unterschiede (0,03 und 0,1 Liter) zeigen einen Vorteil für Salm/Flu. In der Gesamtschau gibt es damit keinen klaren Vorteil für eine der Behandlungsoptionen.

5.4 Zusammenfassung

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

Tabelle 37: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Exazerbationen	Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivität	Therapiezufriedenheit
Form/Bud versus Form+Bud						
Jenkins 2006	•	•		•		
Zetterström 2001	•	•		•		
Rosenhall 2002	(•) ^b	•		•	•	
Rosenhall 2003a+b ^a	(•) ^b	•	•	•	•	
Salm/Flu versus Salm+Flu						
Aubier 1999	•		•	•	•	•
Bateman 1998	•			•		
Chapman 1999	•			•		
van den Berg 2000	•			•		
Form/Bud versus Salm/Flu						
Aalbers 2004	•	•		•		
SAM40040 2004	•	•	•	•		
SAM40048 2003	•			•		
a: Bei den Publikationen der Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002						
b: keine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik, sondern Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bzw. des ACQ (Asthma Control Questionnaires); diese Daten wurden nur ergänzend beschrieben						

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 Asthma-bedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Nutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

5.4.1 Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Asthma-Symptomatik

Eine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik erfolgte in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001. 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 Form/Bud bzw. Form+Bud im Vergleich zur Vormedikation um 31 % bzw. 32 % zu. Bei Zetterström 2001 stieg der Anteil symptomfreier Tage unter Form/Bud um 25 % und unter Form+Bud um 22 %, der Anteil der Nächte mit Asthma-bedingtem Erwachen sank um 8 % (Form/Bud) bzw. um 6 % (Form+Bud, jeweils im Vergleich zur Behandlung mit Vormedikation).

In der Studie von Rosenhall 2002 wurde die Asthma-Symptomatik mit Hilfe 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 der Lungenfunktion (1 Item) einfließen, zeigte bei Behandlung mit der Fixkombination als auch unter der freien Kombination von Formoterol und Budesonid eine Verbesserung von etwa 0,5 Punkten an (Skalenspannweite: 0-6).

Zusammenfassend können die Studienergebnisse als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Reduktion der Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination gleich ist.

Asthma-Exazerbationen

Bei Jenkins 2006 berichtete ein größerer Teil der Patienten unter der freien Kombination von Formoterol und Budesonid (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 Form+Bud geringfügig höher (9,6 %) als unter Form/Bud (6,5 %), der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Bei Rosenhall 2002 war der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Form/Bud: 15 %; Form+Bud: 14 %).

Aus den Studien gibt es damit keinen 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). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Die Ergebnisse können nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen fixen und freien Kombination von Formoterol und Budesonid gewertet werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In den 4 betrachteten Studien gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse zwischen der Darreichungsformen Form/Bud und Form+Bud.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden Behandlungsgruppen wurde ein Anstieg des Gesamt-Scores des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens MiniAQLQ um etwa 0,5 Punkte beschrieben (Skalenspannweite 0-7). Auch die Verbesserungen der Scores der Einzeldomänen des Fragebogens waren in beiden Gruppen vergleichbar. Ein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten, die mit Form/Bud oder Form+Bud behandelt wurden, kann deshalb aus den Studien nicht abgeleitet werden.

5.4.2 Zusammenfassung Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Asthma-Symptomatik

Der Anteil von Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten stieg in allen Studien sowohl unter Salm/Flu als auch unter Salm+Flu an. Generell waren die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen vergleichbar. Ein in der Studien 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 Studien mit Kindern (van den Berg 2000) waren die Ergebnisse unter Salm/Flu und Salm+Flu vergleichbar.

Zusammenfassend ergeben die Studien keinen Beleg für einen Vorteil eine der Applikationsformen bezüglich der Reduktion der Asthma-Symptomatik.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Die Mehrzahl der Patienten benötigte außerhalb der Studienvisiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas (Salm/Flu: 66 % der Patienten; Salm+Flu 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 (Salm/Flu: 4 Patienten; Salm+Flu: 6 Patienten), waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In keiner der Studien wurden klinisch relevante oder statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Art und Häufigkeit unerwünschter Ergebnisse sichtbar.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Etwas 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 unter Salm/Flu und Salm+Flu vergleichbar, d. h. es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Salmeterol und Fluticason.

Therapiezufriedenheit

Ein großer Teil der Patienten war vor Beginn der Studie mit der Vormedikation zufrieden oder sehr zufrieden (74 % bzw. 64 % der Patienten, die später in die Salm/Flu bzw. Salm+Flu Gruppen randomisiert wurden). Am Ende der Studien hatte sich der Anteil der Patienten, der zufrieden oder sehr zufrieden mit der Medikation war auf 81 % (Salm/Flu) bzw. 79 % (Salm+Flu) 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.

5.4.3 Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Asthma-Symptomatik

Die Asthma-Symptomatik reduzierte sich in allen Studien sowohl in der Form/Bud- als auch in der Salm/Flu-Gruppe. Die Asthma-Symptom-Scores am Studienende waren vergleichbar zwischen den Gruppen. In Studie SAM40040 2004 lag der Anteil von Patienten mit $> 75\% \leq 100\%$ symptomfreien Tagen während der Gesamtlaufzeit der Studie in beiden Gruppen bei 40 %. Bei jeweils 58 % der Patienten unter waren $> 75\% - \leq 100\%$ der Nächte in der Studie symptomfrei. Bezüglich des Effekts auf die Asthma-Symptomatik zeigten die Studien also keinen Unterschied zwischen der fixen Kombination aus Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason.

Asthma-Exazerbationen

In der Studie von Aalbers 2004 war die mittlere Exazerbationsrate mit 0,036/Monat unter Form/Bud und 0,041/Monat unter Salm/Flu vergleichbar. Auch in der Studie SAM40040 2004 zeigte sich bezüglich der mittleren Exazerbationsrate (Form/Bud: 3,07/24 Wochen; Salm/Flu: 3,06/24 Wochen), der Zahl der Exazerbationen pro Patient, des Schweregrads der Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation kein Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Daten zur Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Versorgungsleistungen wurden nur in der Studie SAM40040 2004 erhoben. Bei den ambulanten Kontakten (einschließlich des Besuchs der Notaufnahme) waren sowohl der Zahl der betroffenen Patienten als auch die absolute Zahl der Kontakte zwischen den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Bei stationären Kontakten waren die absoluten Risiken unter der Fixkombination von Salmeterol und Fluticason numerisch höher als unter der Fixkombination von Formoterol und Budesonid (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 95 % Konfidenzintervalle der Risiken überlappten. Zusammenfassend lassen sich deshalb mit dieser Studie keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen den beiden Fixkombinationen nachweisen.

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 Form/Bud-Gruppe höher als in der Salm/Flu-Gruppe mit 2 % (5 Patienten). In der Studie SAM40040 2004 war die absolute Zahl

der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Salm/Flu höher als unter Form/Bud (29 Ereignisse bei 20 (3 %) Patienten vs. 13 Ereignisse bei 12 (2 %) Patienten. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen kein Unterschied unerwünschter Ereignisse unter Fixkombinationen von Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason ableiten.

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. Dieses Ziel wurde in 3 Fragestellungen ausformuliert, nämlich:

1. die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol und der freien inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
2. die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der freien inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
3. die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol bzw. von Fluticason und Salmeterol untereinander

Die Nutzenbewertung berücksichtigte die zum Projektbeginn (7/2005) in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen mit ihrer zu diesem Zeitpunkt gültigen Zulassung. Die im Juli 2006 zugelassene Fixkombination Beclometasondipropionat/Formoterol wurde nicht in die Bewertung mit einbezogen. Auch die Zulassungserweiterung für die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol als Bedarfstherapie (Dezember 2006) ist in die vorliegende Bewertung nicht eingegangen.

Zur Beantwortung der Fragestellungen 1 und 2 wurden jeweils 4 publizierte Studien herangezogen. Die Fragestellung 3 wurde auf Basis einer publizierten Studie sowie zweier bisher unveröffentlichter Studien bewertet.

6.1 Datenlage und Qualität

Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Für die Untersuchung dieses Vergleichs standen 2 verblindete Studien (Jenkins 2006, Zetterström 2001) zur Verfügung. Die Publikationen von Rosenhall 2003a+b haben die Nachuntersuchung einer Subpopulation der Studie Rosenhall 2002 zum Inhalt. Es ist unklar, ob die Nachuntersuchung als separate Studie geplant war. Die Qualität der Rosenhall-Studien war insbesondere durch die fehlende Verblindung stark eingeschränkt. Keine Studie hatte einen der im Berichtsplan festgelegten patientenrelevanten Endpunkte als primäre Zielgröße definiert. In den Publikationen von Rosenhall 2002, 2003a+b war die primäre Zielgröße nicht eindeutig angegeben, wobei Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt beschrieben wird.

Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Für die Untersuchung dieses Vergleichs standen insgesamt 4 Studien zur Verfügung, die allesamt doppelblinde (double dummy) multizentrische Parallelgruppenvergleiche waren. Einheitlich war hier der mittlere morgendliche PEFR als primäre Zielgröße definiert worden. Eine dieser Studien wurde mit Kindern (4-11 Jahre) durchgeführt.

Eine fünfte Studie [55,60], in der in beiden Behandlungsgruppen 2 verschiedene Dosierungen von Sal/Flu bzw. Salm+Flu eingesetzt wurden, und die wegen der Verwendung eines geringfügig höheren Anteils von Patienten mit der hohen Dosierung aus der Bewertung ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 5.1.2), zeigte Ergebnisse, die konsistent mit den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren.

Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Der direkte Vergleich der Fixkombinationen wurde anhand einer publizierten Studie und zweier unpublizierter Studienberichte angestellt. Alle Studien waren doppelblinde (double dummy) multizentrische Parallelgruppenvergleiche. Zum Teil wurden patientenrelevante Endpunkte (well controlled asthma week, asthma exacerbation) als primäre Zielgröße definiert.

Patientenpopulation in den Studien

Die meisten Studien wurden mit Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt. Für den Vergleich der fixen und freien Kombination von Salmeterol und Fluticason gab es auch eine Studie mit Kindern. Für die Fixkombination aus Formoterol und Budesonid lagen keine Daten für Kinder vor.

Schweregrad des Asthmas

Für die Einschätzung des Asthma-Schweregrads der in den Studien behandelten Patienten standen als indirekte Parameter das FEV₁ zu Studienbeginn und die vor Studienbeginn zugelassene antiasthmatische Therapie im Sinne von ICS Höchstgrenzen zur Verfügung.

Für den Vergleich von Form/Bud versus Form+Bud zeigten die Patienten in der Rosenhall-Studie 2002 und 2003a+b mit FEV₁-Werten zu Studienbeginn zwischen 94 % und 96 % hochnormale Werte. Zwischen 65 % und 75 %, und damit deutlich niedriger, lagen die Eingangswerte in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001. Entsprechend war diesbezüglich die Vergleichbarkeit zwischen den Studien eingeschränkt.

Für den Vergleich Salm/Flu versus Salm+Flu lagen die Werte bei den 3 Studien zu Jugendlichen und Erwachsenen relativ homogen zwischen 72 % und 77 % im unteren Normbereich, während die Ausgangswerte in der Kinderstudie von van den Berg 2000 mit

84 % bzw. 86 % im deutlich höheren Normbereich lagen. Entsprechend war auch hier die Vergleichbarkeit eingeschränkt.

Unterschiedlich waren die Ausgangs-FEV₁-Werte auch in den 3 Studien zum direkten Vergleich von Form/Bud mit Salm/Flu. Sie lagen zwischen 65 % und 85 %.

Insgesamt waren die Einzelstudien bezüglich des FEV₁-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 der FEV₁ 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, wie in Tabelle 6 angegeben, zwischen den Studien sehr unterschiedlich. Beispielsweise schwankte die zugelassene Tageshöchstdosis für Budesonid zwischen 400 und 2000 µg. Dementsprechend besteht auch hier keine Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Betrachtet man die Empfehlungen aus Leitlinien für die ICS-Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad des Asthmas, so ergibt sich für die einzelnen Substanzen folgendes Bild (Tabelle nach: Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma [79]):

Tagesdosen verschiedener ICS (in µg)						
	Erwachsene			Kinder		
Wirkstoff	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclometason	≤ 500	≤ 1000	≤ 2000	< 400	= 400	> 400
Budesonid	≤ 400	≤ 800	≤ 1600	< 400	= 400	> 400
Ciclesonid	80	160	*			
Fluticason	≤ 250	≤ 500	≤ 1000	< 200	= 200	> 200
Mometason	200	400	800			

* Bei unzureichender Asthma-Kontrolle kann eine Dosiserhöhung über 160µg erwogen werden

Die vor und in den Studien eingesetzten ICS-Dosierungen reichen von niedrigen bis zu hohen Dosierungen. Entsprechend den Leitlinienempfehlungen werden ICS in niedriger, mittlerer und hoher Dosis für Asthma der Schweregradstufen 2, 3 und 4 eingesetzt. Bei Erwachsenen ist in Stufe 3 neben der mittleren auch eine niedrige Dosierung möglich [79].

Letztendlich kann auch aus den Vorgaben für die Vorbehandlung mit ICS kein sicherer Hinweis auf den konkreten Schweregrad des Asthmas in der untersuchten Population abgeleitet werden, da im wesentlichen Bereich Obergrenzen für die ICS-Therapie definiert wurden, die konkrete Dosierung in dem untersuchten Kollektiv, die möglicherweise deutlich

unter der angegebenen Obergrenze lag, aber nicht bekannt war. Es ergeben sich also aus den insgesamt sehr heterogenen Daten zum FEV₁ zu Studienbeginn und zur zugelassenen ICS-Therapie vor Studienbeginn keine verwertbaren Hinweise, die eine sichere Einschätzung des Schweregrads des Asthmas der in den Studien untersuchten Populationen erlauben.

Studienqualität

Sieben der 11 Publikationen wiesen keine oder nur leichte Mängel der Studienpublikationsqualität auf. Grobe Mängel wurden bei 4 Publikationen zu 3 Studien (Rosenhall 2002, 2003a+b, Bateman 1998) festgestellt. 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 nachzuvollziehen 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 Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS

In den untersuchten Studien zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der fixen und freien Kombination von LABA und ICS bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte *Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens*. Dieses Ergebnis gilt sowohl für den Vergleich Form/Bud versus Form+Bud als auch für Salm/Flu versus Salm+Flu.

Aufgrund der inhaltlichen Heterogenität der verwendeten 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, so dass 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 Salm/Flu versus Salm+Flu eingegangen sind (Aubier 1999, Bateman 1998, Chapman 1999, van den Berg 2000), führten Nelson et al. eine Meta-Analyse durch [80]. 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 Abschnitt 6.1). 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 FEV₁. Für den patientenrelevanten Endpunkt Asthma-Symptomatik (analysiert als Median % symptomfreie Tage und Nächte) zeigte sich

auch in dieser Meta-Analyse kein Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination von Salmeterol und Fluticason. Dieses Ergebnis unterstreicht noch einmal, dass eine Änderung der Lungenfunktion nicht unmittelbar zu einer von den Patienten wahrgenommenen Änderung der Symptomatik führt und damit für den Nachweis eines patientenrelevanten Behandlungseffekts alleine nicht ausreichend ist.

Daten zur *Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen* gab es für den Vergleich Form/Bud versus Form+Bud aus der Studie von Rosenhall 2003a+b und für den Vergleich Salm/Flu versus Salm+Flu aus der Studie von Aubier 1999. In allen Studien lagen die Raten sehr niedrig und zeigten nur geringe numerische Differenzen, die nicht auf Signifikanz überprüft worden sind. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Unterschiede als aus klinischer Sicht wenig bedeutsam gewertet. Insgesamt wurde daher geschlussfolgert, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf einen relevanten Unterschied in der Inanspruchnahme ambulanter oder stationärer medizinischer Dienstleistungen zwischen der freien und fixen Kombination von ICS und LABA ergeben.

Ergebnisse zu *unerwünschten Ereignissen* wurden in allen Studien, allerdings nicht für alle Kategorien und im gleichen Detailgrad berichtet. Die Interpretation wird des Weiteren durch unterschiedliche Definitionen, Operationalisierungen und Erfassungsmodalitäten erschwert.

Vereinzelt auftretende geringfügige numerische Unterschiede bezüglich der Raten unerwünschter Ereignisse wurden als nicht klinisch relevant eingestuft. In der Studie von Bateman 1998 wurde ein signifikant höheres Auftreten von Kopfschmerzen in der Fixkombinations-Gruppe beobachtet, was als nicht mit der Applikationsform in Zusammenhang stehend interpretiert wurde. Die *Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie* wurde in der Studie von Aubier 1999 untersucht und zeigte keinen Gruppenunterschied. Bedingt durch das Studiendesign kann sich diese Zufriedenheit nur auf den Nutzen bzw. Schaden der Therapie beziehen, nicht jedoch auf die Handhabung der Medikation, da die unterschiedliche Applikation der fixen und freien Kombination in dieser Studie für die Patienten nicht erfahrbar wird (siehe Abschnitt 6.4).

Zusammenfassend zeigten die Daten keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen der freien und der fixen Kombination von LABA und ICS.

6.3 Direkter Vergleich von Form/Bud und Salm/Flu

Im direkten Vergleich der Fixkombinationen Form/Bud und Salm/Flu zeigten sich weder für die *Asthma-Symptomatik* noch für *Exazerbationsraten* Unterschiede zwischen den beiden Präparaten.

Die Ergebnisse zur *Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen* in der Studie SAM40040 2004 zeigten für die eher häufigeren Arztbesuche oder Besuche einer Ambulanz weder

numerisch auffällige noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Fixkombinationen. Tendenziell waren Einweisungen in ein Krankenhaus bzw. auf die Intensivstation oder eine allgemeine Station in der Salm/Flu-Gruppe häufiger als unter Form/Bud, wobei dieser Unterschied für die Einweisung auf eine allgemeine Station statistische Signifikanz erreicht. Für die Zahl der Patienten mit Kontakt zu einer allgemeinen Station ergab sich allerdings kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, so dass insgesamt keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen festgestellt wurden.

Die Rate schwerwiegender *unerwünschter Ereignisse* war in der Studie von Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) unter Form/Bud etwas höher als unter Salm/Flu mit 2 % (5 Patienten). Die Art der schwerwiegenden Ereignisse war der Publikation nicht zu entnehmen. Bei Betrachtung absoluter Patientenzahlen zeigen sich in der Studie SAM 40040 2004 dagegen mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Salm/Flu (20 Patienten, 3 % versus 12 Patienten, 2 % unter Form/Bud), was konsistent mit der höheren Zahl der Asthma-bedingten Krankenhauseinweisungen in dieser Gruppe ist. Die Detailanalyse zeigte, dass dieser Gruppenunterschied durch Ereignisse im unteren Respirationstrakt zustande kommt (siehe 5.3.3.4). Angesichts der Heterogenität in der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der insgesamt niedrigen Ereignisraten und dem Fehlen konsistenter numerischer Abweichungen oder statistischer Auffälligkeiten kann aufgrund der vorliegenden Daten kein sicherer Unterschied im Nebenwirkungsprofil der beiden Kombinationspräparate festgestellt werden.

Zusammenfassend ergeben sich keine Hinweise für eine konsistente klinisch-relevante oder statistisch signifikante Überlegenheit eines der Fixkombinationspräparate.

6.4 Stellenwert einer potenziell verbesserten Compliance

Als möglicher Vorteil einer Fixkombination von Medikamenten im Vergleich zur freien Kombination der Einzelsubstanzen wird häufig die Verbesserung der Compliance der Patienten postuliert. Die verbesserte Compliance an sich ist jedoch kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entsteht erst, wenn es durch die verbesserte Compliance zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kommt. Theoretisch ist durch eine verbesserte Compliance auch eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar. Sowohl die gesteigerte Compliance als auch der verbesserte Therapieeffekt ist in geeigneten Studien zu zeigen.

Der Vergleich der Compliance und der dadurch entstehenden Therapieergebnisse von fixen und freien Kombinationen von LABA und ICS 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 der fixen und freien Kombination von LABA und ICS sind deshalb abhängig von der Fragestellung 2 verschiedene Typen von Studiendesigns notwendig. Die Beurteilung des generellen Nutzens bzw. Schadens der fixen und freien Kombination ist in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, double-dummy Studien zu zeigen. Durch dieses Design wird eine Verzerrung der Studienergebnisse minimiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung hatten mit Ausnahme der Studien von Rosenhall et al. alle Studien, die die fixe mit der freien Kombination von LABA und ICS verglichen, dieses Design.

Ein ggf. höherer Nutzen durch verbesserte Compliance 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 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 jedoch keine Studien identifiziert, die eine Beurteilung der Compliance und die mögliche Verbesserung des Therapieergebnisses durch eine erhöhte Compliance als Ziel definierten. Als Ziel der offenen Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b für den Vergleich Form/Bud mit Form+Bud wurde explizit die Beurteilung der Sicherheit angegeben, Daten zur Compliance wurden in den Publikationen nicht berichtet.

In den 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 Form/Bud mit Form+Bud 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 Compliance unter der Fixkombination in den offenen Studien sein. Die Therapieergebnisse bezüglich Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen sowie Nebenwirkungen waren in diesen Studien allerdings vergleichbar zwischen den Gruppen.

Der Nachweis, dass eine etwaige verbesserte Compliance auch mit einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte einhergeht ist in der Tat notwendig und nicht trivial. Es liegen Untersuchungen vor, dass auch bei verbesserter Compliance nicht notwendigerweise mit verbesserten Therapieeffekten zu rechnen ist [81,82].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass keine der identifizierten Studien explizit die Verbesserung der Compliance und daraus folgende Therapieergebnisse untersucht hat.

Grundsätzlich wäre die Beantwortung dieser Fragestellung auf Basis der Ein-/Ausschlusskriterien dieser Nutzenbewertung möglich gewesen. Wegen fehlender Studien zu dieser Fragestellung gibt es deshalb für eine verbesserte Compliance und in der Folge erzielte Verbesserungen der Therapieergebnisse unter der fixen Kombination aus der vorliegenden Nutzenbewertung keine Belege.

6.5 Methodische Nebenfragestellung: Vergleich von festen und symptomadaptierten Dosierungsschemata

Für die Beantwortung der Nebenfragestellung standen 8 Studien zu Verfügung von denen 7 grobe und 1 leichte Mängel aufwiesen (siehe Anhang F). Zwei Studien zeigten signifikante Unterschiede in den Exazerbationsraten zwischen den Dosierungsschemata auf, so dass dies als Hinweis gewertet wurde, dass klinisch bedeutsame Effekte durch die symptomorientierte Dosisanpassung erreichbar sind. Entsprechend der im Berichtsplan und in Amendment 1 festgehaltenen Bedingungen wurde im Weiteren darauf verzichtet, unterschiedliche Dosierungsschemata bei unterschiedlichen Wirkstoffkombinationen zu vergleichen.

6.6 Sicherstellung des ICS-Therapie

Ein klinischer Vorteil der Fixkombination mag in der Sicherstellung der ICS Therapie liegen. 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 [79,83-85]. 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. Sollten lediglich Kombinationspräparate verfügbar sein, bestünde andererseits die Gefahr, dass ICS nur bei gleichzeitiger Indikation für LABA eingesetzt würden, bzw. dass eine überflüssige und mit Nebenwirkungen verbundene Begleittherapie in Kauf genommen würde. Darüber hinaus erlaubt die Fixkombination keine getrennte Dosisanpassung der Einzelkomponenten.

7 FAZIT

Jugendliche und Erwachsene

- Bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen. Es gibt vielmehr Hinweise darauf, dass sich die fixen und freien Kombinationen in ihrem Nutzen nicht wesentlich unterscheiden.
- Der Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele ist bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht belegt. Auch hier gilt das gleiche für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen. Auch für Fluticason und Salmeterol gibt es Hinweise darauf, dass sich die fixe und die freie Kombination nicht wesentlich unterscheiden.
- Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist ein Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol nicht belegt. Die Daten geben einen Hinweis darauf, dass die beiden Fixkombinationen sich nicht wesentlich unterscheiden.

Kinder

- Daten für Kinder gibt es nur für den Vergleich der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol. Aus dieser Studie gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol. Zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol bei Kindern kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage gemacht werden.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Jenkins 2006 [44,45]

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 mcg daily delivered dose compared to Pulmicort[®] (budesonide) 1600 mcg metered dose and Pulmicort (budesonide) 1600 mcg metered dose plus Oxis[®] (formoterol) 36 mcg 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. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 05. Okt. 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512589.aspx>).

Zetterström 2001 [35,36]

Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá 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. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 05. Okt. 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512579.aspx>).

Rosenhall 2002 [37,38]

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. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 16. Juni 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512583.aspx>).

Rosenhall 2003a+b [39-41]

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 HF, 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). London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 16. Juni 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512584.aspx>).

Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Aubier 1999 [50,51,67]

Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mug) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 04. Apr. 2006 (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 (50/500mcg 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, Document Number GM1998/00018/00 [Unveröffentlichtes Material].

Bateman 1998 [46,47,65]

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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3017.pdf).

Glaxo Wellcome. 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, Document Number GM1997/00207/00 [Unveröffentlichtes Material].

Chapman 1999 [48,49,66]

Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mug) 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3018.pdf).

Glaxo Wellcome. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Six-month comparison vo the Salmterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/250mcg strength) BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50 mcg BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler and Fluticasone Propionate 250mcg BD via a second DISKUSS/ACCUHALER Inhaler in Adolescents and Adults with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3018, Document Number GM1997/00224/00 [Unveröffentlichtes Material].

Van den Berg 2000 [52,53,68]

Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmetrol/III_SFCB3020.pdf).

Glaxo Wellcome. 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, Document Number GM 1998/00001/00 [Unveröffentlichtes Material].

Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Aalbers 2004 [42,43]

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 mcg 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 mcg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients - Study SD-039-0686. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 16. Juni 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512577.aspx>).

SAM40040 2004 [56,63]

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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (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, Document Number GM2001/00105/00 [Unveröffentlichtes Material].

SAM40048 2003 [58,64]

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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf).

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, Document Number AA2003/003/00 [Unveröffentlichtes Material].

9 LITERATUR

1. Konietzko N, Fabel H. 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. BT-Dr 15/5670; 09. Juni 2005.
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. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Edgewater (NJ): MCR Vision; 2006.
8. Wettengel R. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52(11): 591-601.
9. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.1. Berlin: ÄzQ; 2005.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Asthma bronchiale: Therapieempfehlungen. Köln: AkdÄ; 2001.
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 Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
13. Adams N, Bestall J, Lasserson T, Jones P. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
14. Sharek P. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

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). *Br Med J* 2000; 320: 1368-1373.
21. Ni CM, 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 Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
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, Mauer 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: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2003.
29. GlaxoSmithKline GmbH und Co. KG. Viani Diskus und Viani Dosieraerosol: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
30. Schwarz Pharma GmbH. Atmadisc Diskus und atmadisc Dosieraerosol: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
31. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Li QQ, Flannery EM. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990; 336(8728): 1391-1396.
32. 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.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online-Text]. Letztes Update 2005 [Zugriff am 23.11.2006 http://www.iqwig.de/download/VertraulichkeitIQWIG-VFA_19-8-05_final_2.pdf].
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Br Med J 2003; 327(7414): 557-560.
35. AstraZeneca. Efficacy and safety of a fixed combination of budesonide/formoterol Turbuhaler® in inhaled steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0349. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 05. Okt. 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512579.aspx>).
36. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá 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.

37. AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort[®] Turbuhaler[®]) in steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0664. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 16. Juni 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512583.aspx>).
38. 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.
39. AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort[®] Turbuhaler[®]) in steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0664(B). London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 16. Juni 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512584.aspx>).
40. 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.
41. Rosenhall L, Borg S, Andersson HF, 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.
42. 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 mcg 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 mcg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients - Study SD-039-0686. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 16. Juni 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512577.aspx>).
43. 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.

44. AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort[®] (budesonide/ formoterol) 1280/36 mcg daily delivered dose compared to Pulmicort[®] (budesonide) 1600 mcg metered dose and Pulmicort (budesonide) 1600 mcg metered dose plus Oxis[®] (formoterol) 36 mcg 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. London: AstraZeneca Clinical Trials. Zugriff am 05. Okt. 2006 (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512589.aspx>).
45. 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.
46. 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3017.pdf).
47. 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.
48. 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3018.pdf).
49. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mug) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6(1): 45-51.

50. 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 04. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3019.pdf).

51. Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mug) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93(12): 876-884.

52. 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3020.pdf).

53. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 mug) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(2): 97-105.

54. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting β 2-mimetic or adding long acting β 2-mimetic to corticosteroid previously inhaled - Study SFCF4001. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 15. Dez. 2005 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SFCF4001.pdf).

55. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised , open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler TM (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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 15. Dez. 2005 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAM30003.pdf).

56. 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40040.pdf).
57. Dahl R, Chuchalin A, Lindberg A, Gor D, Aggarwal S, Jones M. EXCEL: regular maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) reduces exacerbations more effectively than with formoterol/budesonide combination (FBC). Eur Respir J 2004; 24 (Suppl 48): 309S.
58. 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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 05. Apr. 2006 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf).
59. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting β 2-mimetic or adding long acting β 2-mimetic to corticosteroid previously inhaled - Study SFCF4001/SAM30004. Document Number GSKF/RCR/2002/001 [Unveröffentlichtes Material].
60. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler TM (50/250 or 50/500mcg strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50mcg twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250mcg or 500mg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease - Statistical Study Report for Study SAM30003, Document Number JM2002/00007/00 [Unveröffentlichtes Material].
61. Food and Drug Administration. Medical Officer Review. Division of Pulmonary Drug Products (HDF-570). NDA 21-077. Salmeterol/Fluticasone propionate. Rockville: Food and Drug Administration. Zugriff am 16. Juni 2006 (http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_medr_P1.pdf).
62. Food and Drug Administration. Statistical review. NDA 21-077. Fluticasone and salmeterol combination product. Rockville: Food and Drug Administration. Zugriff am http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_statr.pdf.

63. 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, Document Number GM2001/00105/00 [Unveröffentlichtes Material].

64. 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, Document Number AA2003/003/00 [Unveröffentlichtes Material].

65. Glaxo Wellcome. 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, Document Number GM1997/00207/00 [Unveröffentlichtes Material].

66. Glaxo Wellcome. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Six-month comparison vo the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/250mcg strength) BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50 mcg BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler and Fluticasone Propionate 250mcg BD via a second DISKUS/ACCUHALER Inhaler in Adolescents and Adults with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3018, Document Number GM1997/00224/00 [Unveröffentlichtes Material].

67. Glaxo Wellcome. 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, Document Number GM1998/00018/00 [Unveröffentlichtes Material].

68. Glaxo Wellcome. 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, Document Number GM 1998/00001/00 [Unveröffentlichtes Material].

69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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 Med Wkly* 2003; 133(21-22): 302-309.
73. Ställberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661.
74. Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer SW, 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(1): 81-87.

79. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.3. Berlin: ÄzQ; 2006.
80. 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.
81. Baird MG, Bentley-Taylor MM, Carruthers SG, Dawson KG, Laplante LE, Larochelle P et al. A study of efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. *Clin Invest Med* 1984; 7(2): 95-102.
82. Girvin B, McDermott BJ, Johnston GD. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999; 17(11): 1627-1631.
83. Novartis Pharma. Foradil Spray: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
84. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
85. AstraZeneca. Oxis Turbohaler: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2004.

ANHANG A: SUCHSTRATEGIE

Primärrecherche, 12.10.2005

1. EMBASE 1980-2005, WEEK 41

#	Search History	Results
1	exp randomized controlled trials/	85548
2	exp random allocation/	14261
3	exp cross-over studies/	12725
4	exp single-blind method/	4587
5	exp double-blind method/	38314
6	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	38333
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.	173619
8	exp controlled study/	1474692
9	(RCT or CCT or placebo\$).ti,ab.	49310
10	placebo\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	66461
11	((cross adj1 over) or crossover).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	18716
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1555438
13	exp asthma/	39024
14	asthma\$.ti,ab.	33449
15	bronchospasm\$.ti,ab.	1072
16	bronchoconstrict\$.ti,ab.	2280
17	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.	44
18	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.	231
19	exp bronchial spasm/	5318
20	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.	753
21	exp Respiratory Hypersensitivity/	45457
22	exp Bronchial Hyperreactivity/	4230
23	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.	5079
24	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	57038
25	budesonid\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	5416
26	Budesonide/	5265
27	formoterol\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	1591
28	FORMOTEROL/ or FORMOTEROL FUMARATE/	1473
29	BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL/	187
30	25 or 26	5416
31	27 or 28	1591
32	30 and 31	725
33	29 or 32	725
34	symbicort.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	143
35	33 or 34	727

36	fluticason\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	3933
37	Fluticasone Propionate/ or Fluticasone/	3733
38	salmeterol\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	2762
39	SALMETEROL/ or SALMETEROL XINAFOATE/	2547
40	FLUTICASONE PROPIONATE PLUS SALMETEROL/	356
41	36 or 37	3933
42	38 or 39	2762
43	41 and 42	1212
44	40 or 43	1212
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]	247
46	44 or 45	1215
47	35 or 46	1522
48	12 and 24 and 47	441
49	((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.	65321
50	exp Review Literature/	5382
51	exp technology assessment, biomedical/	3763
52	hta.ti,ab.	276
53	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.	368
54	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.	10452
55	exp Meta Analysis/	19832
56	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	92216
57	(56 and 24 and 47) not 48	39

**2. MEDLINE 1966-2005 PRESENT
(einschl. IN-PROCESS + DAILY UPDATE):**

#	Search History	Results
1	randomized controlled trial.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	9289
2	exp randomized controlled trials/	39295
3	exp random allocation/	53866
4	exp cross-over studies/	16662
5	exp single-blind method/	9309
6	exp double-blind method/	83344
7	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	82511
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.	307867
9	exp controlled clinical trials/	41849
10	controlled clinical trial.pt.	69465
11	exp clinical trials/	170140
12	clinical trial.pt.	416307
13	(RCT or CCT or placebo\$).ti,ab.	96224
14	placebo\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	104849
15	((cross adj1 over) or crossover).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	40132
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 13 or 14 or 15	457679
17	exp asthma/	69352
18	asthma\$.ti,ab.	70657
19	bronchospasm\$.ti,ab.	3370
20	bronchoconstrict\$.ti,ab.	6545
21	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.	269
22	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.	540
23	exp bronchial spasm/	3636
24	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.	2222
25	exp Respiratory Hypersensitivity/	85163
26	exp Bronchial Hyperreactivity/	4356
27	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.	12006
28	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	115165
29	budesonid\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	2713
30	formoterol\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	711
31	symbicort\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	43
32	29 and 30	147
33	31 or 32	150
34	fluticason\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	1598
35	salmeterol\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	1230
36	(viani or atmadisc or seretid\$ or advair\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	41
37	34 and 35	273
38	36 or 37	286
39	33 or 38	393
40	16 and 28 and 39	178
41	((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	133494

	systemat\$).ti,ab.	
42	exp Review Literature/	2587
43	exp technology assessment, biomedical/	6277
44	hta.ti,ab.	398
45	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.	486
46	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.	14666
47	meta-analysis.pt.	11452
48	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	153828
49	(48 and 28 and 39) not 40	2

3. Suchstrategie in den Cochrane Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA
Cochrane Library 2005, Issue 3; 12.10.2005

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Asthma explode all trees in MeSH products	6308
#2	asthma* in Record Title in all products	10614
#3	asthma* in Abstract in all products	8380
#4	bronchospasm* in Record Title in all products	291
#5	bronchospasm* in Abstract in all products	487
#6	bronchoconstrict* in Record Title in all products	720
#7	bronchoconstrict* in Abstract in all products	1185
#8	(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Record Title in all products	18
#9	(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Abstract in all products	40
#10	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees in MeSH products	334
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees in MeSH products	423
#12	(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Record Title in all products	133
#13	(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Abstract in all products	255
#14	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity explode all trees in MeSH products	7922
#15	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees in MeSH products	422
#16	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	15888
#17	MeSH descriptor Budesonide, this term only in MeSH products	848
#18	budesonid* in All Fields in all products	1819
#19	formoterol* in All Fields in all products	732
#20	ymbicort in All Fields in all products	77
#21	((#17 OR #18) AND #19)	215
#22	(#20 OR #21)	230
#23	fluticason* in All Fields in all products	1455
#24	salmeterol* in All Fields in all products	1092
#25	viani OR atmadisc OR seretid* OR advair* in All Fields in all products	70
#26	(#23 AND #24)	339
#27	(#25 OR #26)	377
#28	(#22 OR #27)	568
#29	(#16 AND #28)	400

Verteilung der Suchergebnisse auf die Unterdatenbanken:

Cochrane Reviews n = 18 (3 Protokolle)

DARE n = 5

CENTRAL n = 363

NHS EED n = 14

HTA n = 0

Nachrecherche 6.7.2006

Die Nachrecherchen wurden unter Verwendung der gleichen Suchterminologie wie die Primärrecherche durchgeführt.

1) Primärstudien

a) Datenbanken: MEDLINE, EMBASE (OVID)

Recherchezeitraum: Medline 28.09.2005 - 06.07.2006, EMBASE 39. Kalenderwoche 2005 - 26. Kalenderwoche 2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

MEDLINE: 30

EMBASE: 89

b) Datenbanken: CENTRAL (The Cochrane Library)

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

CENTRAL: 48

c) Ergebnis (Anzahl der Treffer)

Insgesamt identifiziert: 167

Nach Dublettenentfernung im Ergebnis der Nachrecherche: 151

Davon noch nicht in der Erstrecherche: 111

2) Systematische Reviews

a) Datenbanken: MEDLINE, EMBASE (OVID)

Recherchezeitraum: Medline 28.09.2005 - 06.07.2006, EMBASE 39. Kalenderwoche 2005 - 26. Kalenderwoche 2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

MEDLINE: 0

EMBASE: 13

b) Datenbanken: CDSR, DARE, HTA (The Cochrane Library)

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

CDSR: 11

DARE: 1

HTA: 1

c) Ergebnis (Anzahl der Treffer)

Insgesamt identifiziert: 26

Nach Dublettenentfernung im Ergebnis der Nachrecherche: 26

Davon noch nicht in der Erstrecherche: 24

**ANHANG B-1: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER
AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN -
HAUPTFRAGESTELLUNG**

**Ausschluss nach Volltext-Screening im Rahmen der bibliographischen
Literaturrecherche**

Ausschlussgrund: Kontrollintervention nicht gemäß Einschlusskriterien (E3a ,E3b)

1. Martinat Y, Desfougeres JL. [Fixed-dose fluticasone-salmeterol combination: at least effective and better tolerated than open-dose combinations]. Rev Pneumol Clin 2003; 59(3): 139-148.
2. 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.
3. Tonnel AB, Desfougeres JL. [Efficacy and acceptability of the fixed fluticasone + salmeterol combination in the treatment of acute asthma attacks: results of a one-year comparative study]. Rev Pneumol Clin 2004; 60(4): 209-216.
4. 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 mug bd Diskus vs. formoterol (12 mug bd) and budesonide (800 mug bd) given concurrently (both via Turbuhaler) in patients with moderate-to-severe asthma. Respir Med 2002; 96(11): 851-861.

Ausschlussgrund: Behandlungsdauer nicht gemäß Einschlusskriterien (< 12 Wochen - E4)

5. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, double-dummy, cross-over, repeat dose study to compare the effects of SERETIDE DISKUS (salmeterol/fluticasone propionate combination; 50/250mcg) with co-administered salmeterol (50mcg) and fluticasone propionate (250mcg) DISKUS on lung function in Japanese and Caucasian asthmatic subjects. Study SAS10015, www clinicalstudyresults org 2004.
6. GlaxoSmithKline. A randomised, double blind, double-dummy, parallel-group, twelve week comparison of salmeterol/fluticasone propionate (Flu) DISKUS/ACCUHALER 50/100mcg bd. with budesonide 200mcg bd. plus formoterol 4.5mcg bd. (both by breath-activated dry powder inhaler [BADPI]) in adult and adolescent asthmatics. www clinicalstudyresults org 2004.
7. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lotvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. Pulm Pharmacol Ther 2001; 14(1): 29-34.

Ausschluss nach Volltextscreening im Rahmen der Recherche in Studienregistern

Ausschlussgrund: Kontrollintervention nicht gemäß Einschlusskriterien (E3a ,E3b)

8. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting β 2-mimetic or adding long acting β 2-mimetic to corticosteroid previously inhaled - Study SF4001. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 15. Dez. 2005 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SF4001.pdf).
9. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised , open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler TM (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. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Zugriff am 15. Dez. 2005 (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAM30003.pdf).

**ANHANG B-2: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER
AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN -
NEBENFRAGESTELLUNG**

Ausschlussgrund A1 (Doppelpublikation ohne zusätzliche, verwertbare Informationen)

1. Kardos P, Bruggenjürgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. [Treatment of bronchial asthma using a new adjustable combination treatment plan: Asthma Control Plan (ATACO)]. [German]. Pneumologie 2001; 55(5):253-257. (Studiendesignpublikation von Buhl et al., 2004)

Ausschlussgrund A3 keine vollständige Publikation

1. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet L-P, Becker AB. Erratum: Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: A five month multicentre Canadian study (Canadian Respiratory Journal (2003) vol. 10 (8) (427-434)). Can Respir J 2004; 11(1):20.

ANHANG C: LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN

Hauptfragestellung:

1. Ram FSF, Picot J, Campbell D, Kelly KD , Manser R, Wood Baker R. Combined corticosteroid and longacting bronchodilator in one inhaler for chronic asthma [Protocol for a Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2000; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
2. Stoloff S, Poinsett-Holmes K, Dorinsky PM. Combination therapy with inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids: a paradigm shift in asthma management. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2):212-226.
3. 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.

Nebenfragestellung:

1. Hospenthal MAC, Peters JI. Long-acting beta-2-agonists in the management of asthma exacerbations. *Cur Opin Pul Med* 2005; 11(1):69-73.

**ANHANG D: BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN
PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN**

D-1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

D-2: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien

D-1.1 Kurzbeschreibung der Studie SAM40040

Die Studie SAM40040 [63] war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, parallele Phase IV Studie, in der eine fixe Kombination von Salmeterol und Fluticason (50 µg/250 µg, 1 Inhalation bid) im Kombinations-Diskus mit einer fixen Kombination von Formoterol und Budesonid (4.5 µg/160 µg, 2 Inhalationen bid) im BADPI (Breath-Actuated Dry Powder Inhaler) verglichen wurde. Zusätzlich zum Verum wurde in jedem Behandlungsarm ein Placebo im komplementären Inhalationsgerät verabreicht. In der Studie wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma behandelt (mindestens 2 Episoden von Asthma-Symptomen pro Tag an mindestens 4 von 7 Tagen unter Behandlung mit 1000-2000 µg/Tag BDP-Äquivalent während der Run-in-Phase der Studie).

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Rate der Asthma-Exazerbationen über die 24-wöchige Behandlungsphase. Sekundäre Zielparameter waren u. a. der Schweregrad der Asthma-Exazerbationen, die Asthma-Symptome, der Gebrauch von Bedarfsmedikation, die Asthma-Kontrolle, der Ressourcenverbrauch sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde vor Beginn der Studie in das System eingespeist. Zum Zeitpunkt der Randomisierung und 8 und 16 Wochen danach wurde den Patienten über IVRS eine Packung mit Medikation zugeteilt. Die Testmedikation bestand jeweils aus dem Verum und einem komplementären Placebo-Inhalator und sah in beiden Gruppen identisch aus.

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 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Eine Woche nach Behandlungsende wurde optional eine telephonische Befragung zu Sicherheitsaspekten durchgeführt. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 4, 8, 16 und 24 Wochen nach Randomisierung statt. Die Patienten dokumentierten Details der Asthma-Exazerbationen, Asthma-Symptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation, unerwünschte Ereignisse und den PEF (Peak Expiratory Flow) in einem Tagebuch. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien 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). Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: akute Asthma-Exazerbationen (mit Besuch der Notaufnahme/Krankenhausaufenthalt) innerhalb von 4 Wochen vor der Studie, Gebrauch von oralen/parenteralen Kortikosteroiden innerhalb von 4 Wochen vor der Studie, Gebrauch von Depot-Glukokortikosteroiden innerhalb von 12 Wochen vor der Studie. Daten und

Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

D-1.2 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 der FEV₁, 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). 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: NEBENFRAGESTELLUNG: LISTE DER EINGESCHLOSSENEN
STUDIEN**

Aalbers 2004 (Arm 2 und 3) [43]

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.

Buhl 2004 [74,75]

Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer SW, 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.

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.

Canonica 2004 [69]

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.

FitzGerald 2003 [70]

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.

Holt 2005 [71]

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.

Ind 2004 [76,77]

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.

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.

Leuppi 2003 [72]

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 Med Wkly* 2003; 133(21-22): 302-309.

Ställberg 2003 [73]

Ställberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661.

**ANHANG F: NEBENFRAGESTELLUNG:
FORMOTEROL/BUDESONID FD VS. FORMOTEROL/BUDESONID AD**

F-1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

F-1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

Zur Untersuchung dieses Vergleichs standen 10 Publikationen aus 8 Studien zur Verfügung, die Erwachsene (Buhl 2001 + Brüggjenjürgen 2004, Ind 2004 + Price 2004), Jugendliche und Erwachsene (Aalbers 2004, Fitzgerald 2003, Holt 2005, Leuppi 2003, Ställberg 2003) bzw. alle Altersgruppen (Canonica 2004) untersucht hatten. Nur die von Aalbers 2004 publizierte Studie war als doppelblinde (double dummy) Untersuchung angelegt. Alle Studien waren multizentrische Parallelgruppenvergleiche. Alle Studien testeten den Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. In den 8 untersuchten Studien aus diesem Bereich wurden insgesamt 9874 Patienten aus insgesamt 1887 überwiegend europäischen Zentren sowie Kanada und wahrscheinlich Neuseeland eingeschlossen. Die deutlich größten Studien waren die von Canonica 2004 (N = 2358), Ställberg 2003 (N = 1034) und Ind 2004/Price 2004 (N = 1553). Die Einschlussphase betrug 10-14 Tage bei Aalbers 2004 und ansonsten 4 Wochen bzw. 1 Monat. Die Beobachtungsdauer betrug 1 Monat bei Aalbers 2004, wobei sich daran eine offene Phase von 6 Monaten anschloss, 6 Wochen bei Ställberg 2003, 5 Monate bei Fitzgerald 2003 und ansonsten 12 Wochen. Die primären Zielgrößen waren in den Studien unterschiedlich, fokussierten aber um patientenorientierte Endpunkte wie Exazerbationen, Anteil von Therapieansprechern und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Als weitere Zielgrößen wurden, allerdings nicht einheitlich, der Verbrauch von Studien- und Bedarfsmedikation, symptomorientierte Endpunkte und unerwünschte Ereignisse berichtet.

Tabelle F.1: Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Kinder, Jugendliche und Erwachsene</i>					
Canonica 2004	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 2358 1187 (Form/Bud AD) 1171 (Form/Bud FD)	Ort: Italien Zentren: 154 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Häufigkeit von Exazerbationen, Veränderungen des Asthma-Schweregrades Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (symptomfreie Tage, nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2)	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch mit angeschlosse- ner offener Phase	Run-in: 10-14 Tage Double-blind- Phase: 1 M offen Phase: 6 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 434 ^b 219 (Form/Bud AD) 215 (Form/Bud FD)	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; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Fitzgerald 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 1 M Behandlung: 5 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 995 499 (Form/Bud AD) 496 (Form/Bud FD)	Ort: Kanada Zentren: 95 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: Häufigkeit von Exazerbationen Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Asthma-Schweregrad, Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches Erwachen); Häufigkeit von schweren Exazerbationen; ungeplante Arztkontakte; unerwünschte Ereignisse
Holt 2005	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 76 33 (Form/Bud AD) 43 (Form/Bud FD)	Ort: Neuseeland (?) Zentren: 3 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: Anteil episodischer Tage Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score; Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches Erwachen); Häufigkeit von schweren Exazerbationen

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Leuppi 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 142 77 (Form/Bud AD) 65 (Form/Bud FD)	Ort: Schweiz Zentren: 32 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Anzahl Therapieansprecher, Anteil Therapieversager (definiert über Asthma-Schweregrade, inkl. Exazerbationen). Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MiniAQLQ); FEV ₁
Ställberg 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 1 M Behandlung: 6 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 1034 517 (Form/Bud AD) 517 (Form/Bud FD)	Ort: Schweden Zentren: 94 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation. Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse: Studienabbruch wegen UE

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Erwachsene</i>					
Buhl 2001, Brüggjenjürgen 2004 ^c	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 3297 1679 (Form/Bud AD) 1618 (Form/Bud FD)	Ort: Deutschland Zentren: 1051 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamt-AQLQ- Score) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen (aus Brüggjenjürgen 2004); Lebensqualität (Veränderungen der Symptom-Domänen des AQLQ; gesundheitsbezogene Lebensqualität physisch und mental (SF-36)); unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Erwachsene</i>					
Ind 2004 Price 2004 ^d	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 1553 782 (Form/Bud AD) 771 (Form/Bud FD)	Ort: Großbritannien Zentren: 365 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Anzahl Therapieansprecher, Anteil Therapieversager (definiert über Asthma-Schweregrade, inkl. Exazerbationen). Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, asthmafremie Tage, nächtliches Erwachen; Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; gesundheitsbezogene Lebensqualität (MiniAQLQ)
<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</p> <p>b: Es existiert eine weitere Gruppe mit Salm/Flu Behandlung</p> <p>c: ökonomische Analyse der Daten von Buhl 2001</p> <p>d: ökonomische Analyse der Daten von Ind 2004</p> <p>AD: Symptom-adaptierte Dosierung; Bud: Budesonid; FD: feste Dosierung; FEV₁: Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; PEFr: Peak Expiratory Flow Rate; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; Salm: Salmeterol; W: Woche, M: Monat</p>					

Antiasthmatische Therapie in den Studien

In den 8 Studien aus diesem Bereich schwankte die fixierte Dosierung für Formoterol/Budesonid zwischen 4,5/80 µg und 6/200 µg jeweils 2 Inhalationen bid. In der Hälfte der Studien (Canonica 2004, Fitzgerald 2003, Ställberg 2003 und Ind 2003/Price 2004) waren in Abhängigkeit von der Dosierung der ICS-Vorbehandlung auch zwei fixierte Dosierschemata der Prüfmedikation möglich. In diesen Studien erfolgte auch im AD Arm der Studie eine Voreinteilung in unterschiedliche Ausgangsdosierungen, die von 4,5/80 µg 1 Inhalation bid bis zu 6/200 µg 4 Inhalationen bid reichte. Die Anpassung der Dosis im AD Arm wurde jeweils in einem Managementplan festgelegt. Kriterien für eine Dosisanpassung waren in allen Studien der Gebrauch von Bedarfsmedikation und nächtliches Erwachen wegen Asthma-Symptomen. In 5 Studien war zusätzlich der PEF ein Kriterium für die Dosisadaptation (Buhl 2005, Fitzgerald 2003, Holt 2005, Leuppi 2003, Ställberg 2003). Eine Dosisreduktion war in allen Studien angezeigt, wenn kein nächtliches Erwachen wegen Asthma-Symptomen auftrat oder wenn in der vorausgegangenen Woche an weniger an 3 bzw. 2 Tagen Bedarfsmedikation genommen wurde. Entsprechend wurde eine Dosissteigerung angeraten bei Auftreten nächtlicher Symptome, bei einem erhöhten Gebrauch der Bedarfsmedikation oder einem Abfall des PEF unter 80 % bzw. 85 % des Ausgangswertes.

Die Vorbehandlung in allen Studien bestand aus ICS in unterschiedlichen Dosierungen und, soweit angegeben, über 1 bis 6 Monate. Interne Steroide als Vorbehandlung schlossen 4 Studien aus (Canonica 2004, Ställberg 2003, Buhl 2005, Ind 2003). Weitere antiasthmatische Therapien schlossen aus Fitzgerald 2003, Ställberg 2003, Buhl 2004 und Ind 2003. LABAs wurden ebenfalls von Holt 2005 nicht gestattet. In der Einschlussphase wurden bei Aalbers 2004 und Holt 2005 die ICS-Dosierung und die Bedarfsmedikation beibehalten. In allen anderen Studien wurde in dieser Phase bereits auf eine Medikation mit Formoterol/Budesonid umgestellt. Letztere wurde mit 4,5/160 µg 2 Inhalationen bid bei Buhl 2004 und Leuppi 2003 dosiert. In den anderen Studien (Canonica 2004, Fitzgerald 2003, Ställberg 2003, Ind 2003) wurde Formoterol/Budesonid in Abhängigkeit von der vorherigen ICS-Dosierung in zwei Dosierungsschemata gegeben. Für die Studien Canonica 2004, Ställberg 2003 und Ind 2003 waren dies 4,5 µg Formoterol und 80 bzw. 160 µg Budesonid 2 Inhalationen bid. Bei Fitzgerald 2003 lagen die Schemata mit 6 µg Formoterol und 100 bzw. 200 µg Budesonid 2 Inhalationen bid höher. Bei Canonica war die weitere zugelassene Bedarfsmedikation nicht spezifiziert. Ansonsten war Terbutalin (Leuppi 2003, Buhl 2005, Ind 2003) bzw. Terbutalin und Salbutamol zugelassen (Aalbers 2004, Fitzgerald 2003, Holt 2005, Ställberg 2003). Bei Aalbers 2004 waren einige weitere Asthma-Medikamente ausgeschlossen. Holt 2005, Ställberg 2003 und Buhl 2005 hatten Regelungen zur oralen Steroid-Gabe unter Exazerbationen.

Tabelle F.2: Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in- Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
<i>Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD</i>					
<i>Kinder, Jugendliche und Erwachsene</i>					
Canonica 2004	Kinder, Erwachsene mit ICS-Dosis < 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol /Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Erwachsenen mit ICS Dosis ≥ 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/ Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management Plan“	Kinder, Erwachsene mit ICS-Dosis < 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Erwachsenen mit ICS-Dosis ≥ 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol /Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	ICS ≥ 400 µg/Tag Budesonid-Äquivalent. Beliebige andere Asthma-Medikation, außer oralen Steroiden	Kinder, Erwachsene mit ICS-Dosis < 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/ Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Erwachsenen mit ICS-Dosis ≥ 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/ Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Alle anderen Asthma-Medikamente absetzen	Bedarfsmedikation nicht spezifiziert

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in- Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
<i>Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD</i>					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aalbers 2004 Arm 1 + 2	<i>Doppelblinde Phase:</i> Inhaler 1: Formoterol/ Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid <i>Offene Phase:</i> Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid, angepasst nach „Management Plan“	<i>Doppelblinde Phase:</i> Inhaler 1: Formoterol/ Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid <i>Offene Phase:</i> Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	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

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Jugendliche und Erwachsene					
Fitzgerald 2003	<p>Patienten mit 250-400 µg ICS vor der Studie: Form/Bud (6/100 µg, metered dose inhaler) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid.</p> <p>Patienten mit 500-1000 µg ICS vor der Studie: Form/Bud (6/200 µg, metered dose inhaler) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid.</p> <p>Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“</p>	<p>Patienten mit 250-400 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/100 µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid.</p> <p>Patienten mit 500-1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/200 µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid.</p> <p>Dosis unverändert während Studiendauer</p>	<p>ICS über ≥ 6 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 250-1000 µg (Budesonid-Äquivalent).</p> <p><u>Kein</u> „recent use“ von: inhalierten Cromonen, Leukotrien-Modifikatoren, parenteralen Beta-2-Rezeptoragonisten, β-Blockern, Xanthinen, inhalierten Cholinergika</p>	<p>Patienten mit 250-400 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/100µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid.</p> <p>Patienten mit 500-1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/200 µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid</p>	<p>Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin</p>
Holt 2005	<p>Formoterol/Budesonid (6/200 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid.</p> <p>Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“</p>	<p>Formoterol/Budesonid (6/200 µg) 2 Inhalationen bid</p> <p>Dosis unverändert während Studiendauer</p>	<p>≥ 1000 µg Chlorofluorocarbonbeclomethason-Dipropionat (CFC-BDP) oder Äquivalent, ICS in konstanter Dosis 4 Wochen vor Studienbeginn. <u>Keine</u> Einnahme von langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten</p>	<p>ICS-Dosis weiter + Bedarfsmedikation</p>	<p>Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin 30-40 mg Prednison oral/Tag/7 Tage zur Überbrückung einer Exazerbation, unter ärztlicher Aufsicht</p>

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Jugendliche und Erwachsene					
Leuppi 2003	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	≥ 600µg Budesonid-Äquivalent + fakultativ langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten Dosis unverändert während Studiendauer	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Terbutalin
Ställberg 2003	Patienten mit 400 - ≤ 500 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid. Patienten mit > 500 - ≤ 1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Patienten mit 400 - ≤ 500 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80µg) 2 Inhalationen bid. Patienten mit > 500 - ≤ 1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid. Dosis unverändert während Studiendauer	ICS über ≥ 6 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 400-1000µg + fakultativ langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten oder SABA 30 Tage vor Studienbeginn: keine Glukokortikosteroide, außer ICS; Leukotrien-Antagonisten, inhaliertes Natriumcromoglicat, orale Beta-2-Rezeptoragonisten, Xanthine, inhalierte Anticholinergika	Patienten mit 400 - ≤ 500 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid. Patienten mit > 500 - ≤ 1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin. Während der Studie nur Studienmedikation und Medikamente zur Intervention bei Exazerbationen zugelassen („at the discretion of the investigator“)

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Erwachsene					
Buhl 2004 Brüggenjürgen 2005	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	ICS ≤ 1000 µg/Tag für ≥ 30 Tage vor Studienbeginn. <u>Keine:</u> oralen Steroide, Beta-2-Rezeptoragonisten, Xanthine, inhalierte Anticholinergika („during prespecified periods before enrolment“)	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Terbutalin. Patienten, die orale Steroide zur Exazerbationsbehandlung brauchen, werden aus den „Efficacy-Analysen“ ausgeschlossen
Ind 2003 Price 2004	Patienten mit 400 - < 800 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Patienten mit 800 - ≤ 1600 µg ICS vor der Studie: Formoterol /Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Patienten mit 400 - < 800 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Patienten mit 800-≤1600µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	ICS zwischen ≥ 400-1600 µg/Tag (Budesonid) bzw. 2000 µg/Tag (BDP, Fluticason) für mindest. 4 Wochen vor Studienbeginn + fakultativ langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten. <u>Keine</u> laufende β-Blocker-, Vernebelungs-, oder orale Steroid-Behandlung. Keine oralen Steroide an mehr als 10 Tagen in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn	Patienten mit 400 - < 800 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Patienten mit 800 - ≤ 1600 µg ICS vor der Studie: Formoterol/ Budesonid (4,5 /160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Terbutalin
AD: symptom-adaptierte Dosierung; bid: zweimal tägliche Gabe; FD: feste Dosierung; ICS: inhalatives Glukokortikosteroid; QVAR: Beclometason dipropionat HFA					

Studienpopulationen

Auch wenn die Studie von Canonica 2004 grundsätzlich Kinder mit eingeschlossen hat, lag das Altersmittel der Patienten mit 48 bzw. 46 Jahren im Bereich der übrigen Studien, die Patienten mit einem Altersmittel zwischen 37 und 49 Jahren einschlossen. Auch in diesen Studien überwog mit Ausnahme der Studie von Holt 2005 und dem Form/Bud-FD-Arm in der Leuppi-2003-Studie der Anteil der Frauen. Sofern angegeben, lag der Ausgangswert des FEV₁ in allen Studien deutlich über 75 % des Sollwertes und erreichte rund 93 % in der Studie von Fitzgerald 2003 und rund 95 % in der Studie von Ställberg 2003. Nach eigenen Abschätzungen betrug der Anteil der Studienabbrecher 14 bzw. 30 % in der Studie von Holt 2005 und 13 bzw. 12 % in der Studie von Canonica 2004. Eine Abbruchquote von unter 1 % wies die Untersuchung von Ind 2003 auf, und in den übrigen Studien schwankte diese Quote zwischen 5 und 14 %.

Tabelle F.3: Charakterisierung der Studienpopulationen, Nebenfragestellung

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N^a	Alter [Jahre]^b	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn [% Sollwert]^c	Dauer der Erkrankung [Jahre]^b	Studien- abbrecher N (%)
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD						
Kinder, Jugendliche und Erwachsene						
Canonica 2004						
Form/Bud AD	1187	42,6 (17,0) ^d	48,4/51,6	2,6 (0,9) ^d	11,2 (11,1) ^d	n. g.
Form/Bud FD	1171	42,7 (16,9) ^d	46,1/53,9	2,6 (0,9) ^d	10,6 (10,7) ^d	
Jugendliche und Erwachsene						
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2)						
Form/Bud AD	219	47 (12-76)	43/57	84 (47-142)	13 (0-73)	27 (12)
Form/Bud FD	215	46 (13-85)	45/55	84 (45-156)	12 (1-60)	31 (14)
Fitzgerald 2003						
Form/Bud AD	499	41 (12-85)	41/59	93 (66-198) ^e	n. g.	53 (11)
Form/Bud FD	496	43 (12-96)	38/62	93 (52-173) ^e	n. g.	59 (12)
Holt 2005						
Form/Bud AD	33	45,4 (14,5) ^d	n. g. (49 %	n. g.	n. g.	unklar
Form/Bud FD	43	40,1 (12,3) ^d	w in Gesamt- gruppe)	n. g.	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle F.3 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen, Nebenfragestellung

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^c	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^b	Studien- abbrecher N (%)
Jugendliche und Erwachsene						
Leuppi 2003						
Form/Bud AD	78	45 (13-74)	41/59	78,4 (17,1) ^{d, f}	n. g.	10 (13)
Form/Bud FD	64	48 (12-78)	59/41	80,3 (19,4) ^{d, f}	n. g.	6 (9)
Ställberg 2003						
Form/Bud AD	517	44 (12-83)	39/61	95,8 (15,2) ^{d, e}	n. g.	31 (6)
Form/Bud FD	517	44 (12-83)	41/59	95,4 (14,5) ^{d, e}	n. g.	26 (5)
Erwachsene						
Buhl 2004 Buhl 2005						
Form/Bud AD	1679	37 (16-87)	43/57	n. g.	n. g.	133 (8)
Form/Bud FD	1618	38 (17-78)	44/56	n. g.	n. g.	127 (8)
Ind 2004 Price 2004						
Form/Bud AD	782	49 (18-87)	38/62	n. g.	16.3 (0-71).	2 % ^g
Form/Bud FD	771	48 (18-81)	41/59	n. g.	16 (0-66).	3 % ^g
a: Zahl der randomisierten Patienten b: Mittelwert (Spannweite), gegebenenfalls gerundet, bzw. Zahl der Patienten in den genannten Kategorien c: Mittelwert (Spannweite) bzw. Mittelwert (Standardfehler) d: Mittelwert (Standardabweichung) e: „after bronchodilatator“ f: bezieht sich auf auswertbare Patienten, nicht auf die randomisierten g: Studienabbruch wegen Therapieversagens AD: Symptom-adaptierte Dosierung; Bud: Budesonid; FD: feste Dosierung; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten; Salm: Salmeterol; w: weiblich; n. g.: nicht berichtet						

F.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Studie von Aalbers 2004 wurde für die Fragestellung Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD als mit leichten Mängeln behaftet eingestuft. Dabei ist zu beachten, dass die Verblindung nur für die erste Studienphase zutraf und dass die Fallzahlplanung sich nicht auf den Aspekt des Vergleichs von AD mit FD bezog. Alle anderen Studien wurden als grob mangelhaft eingestuft. In der Mehrzahl der Fälle war diese Bewertung u.a. auf ein unklares Concealment bei offenem Studiendesign zurückzuführen. Darüber hinaus waren bei Buhl 2004 waren die Randomisierungsmethodik sowie die Abbruchgründe für die Studienabbrecher nicht ausreichend beschrieben und die

Fallzahlplanung unvollständig. Bei Canonica 2004 fand die Randomisierung vor dem Run-in statt, der Umgang mit fehlenden Werten blieb unklar. In der Studie von Fitzgerald 2003 trat neben dem unklaren Concealment eine unvollständige Fallzahlkalkulation und eine unklare Bezugspopulation für die Ergebnisse auf. In der Studie von Holt 2005 wurde die geplante Fallzahl nicht erreicht. Außerdem waren die Patienten der FD-Gruppe signifikant und relevant schwerer krank. Eine ITT-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Studie von Leuppi 2003 waren das Randomisierungsverfahren und Concealment nicht ausreichend beschrieben. Eine Fallzahlplanung wurde nicht berichtet. Auch die Zahl der randomisierten Probanden wurde nicht angegeben, so dass auch über die Zahl und Gründe von Studienabbrechern nichts bekannt war. Unklar blieb entsprechend auch die Anwendung des ITT-Prinzips. Bei Ställberg 2003 und Ind 2003 waren die Beschreibung der Auswertungspopulation und der Umgang mit fehlenden Werten ebenfalls mangelhaft.

Tabelle F.4: Studien- und Publikationsqualität, Nebenfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahlplanung ^b	Studienab- brecher genannt/ Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität ^c
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD							
Kinder, Jugendliche und Erwachsene							
Canonica 2004	unklar/unklar	offene Studie	unvollständig	nein/nein ^d	nein ^e	nein	grobe Mängel ^f
Jugendliche und Erwachsene							
Aalbers 2004	ja/ja	ja ^g	n. g. ^h	ja/teilweise	unklar	nein	leichte Mängel
Fitzgerald 2003	ja/unklar	offene Studie	unvollständig ⁱ	ja/teilweise	unklar ^j	nein	grobe Mängel ^k
Holt 2005	ja/ja	offene Studie	adäquat	unklar/teilweise	nein	nein	grobe Mängel ^l
Leuppi 2003	unklar/unklar	offene Studie	n. g.	ja/ja	nein ^m	nein	grobe Mängel ⁿ
Ställberg 2003	unklar/unklar	offene Studie	adäquat	ja/teilweise	unklar	nein	grobe Mängel ^f
Erwachsene							
Buhl 2004 Brüggenjürgen 2004	unklar/unklar	offene Studie	unvollständig	ja/unzureichend	ja	nein	grobe Mängel ^o

(Fortsetzung)

Tabelle F.4 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität, Nebenfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahlplanung ^b	Studienab- brecher genannt/ Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität ^c
Erwachsene							
Ind 2003 Price 2004	unklar/unklar	offene Studie	adäquat	ja/nein	unklar ^p	nein	grobe Mängel ^f
<p>a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Datenerhebung b: Fallzahlplanung inadäquat, wenn fehlende oder unzureichende Angaben c: Definition: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d. h. unwesentliche Mängel; <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen; <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen d: Randomisierung fand vor dem Run-in statt; Drop-Outs während Run-in-Phase (teilweise mit Angabe von Gründen) berichtet; Raten in Studienarmen vergleichbar. Für die randomisierte Phase keine Informationen zu Drop-Outs gegeben e: Auswertung bezieht sich auf „Efficacy Population“ = Patienten, die nach Run-in-Phase mit der Studienmedikation begonnen hatten; Umgang mit fehlenden Werten unklar f: unklares Concealment bei offenem Design, Auswertungspopulation unklar g: nur für Double-blind-Phase zutreffend h: für den Vergleich AD vs. FD keine Fallzahlplanung vorgenommen i: Annahmen beschrieben, Fallzahl nicht angegeben j: Bezugspopulation für Auswertungen unklar k: unklares Concealment bei offenem Design, unvollständige Fallzahlkalkulation, unklare Bezugspopulation für Ergebnisse l: geplante Fallzahl verfehlt; Probanden in FD-Gruppe signifikant und relevant schwerer krank. Keine ITT-Analyse - aber Defizite der Studie von den Autoren in der Diskussion adäquat gewürdigt m: keine ITT-Analyse versucht n: unklare Randomisierung/Concealment, fehlende Fallzahlkalkulation, keine ITT-Analyse o: unklares Concealment bei offenem Design p: Anteil < 1 % in beiden Studienarmen: Probanden, die nach der Randomisierung keine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Alle übrigen gehen in Efficacy-Analyse ein. Umgang mit fehlenden Werten unklar AD: Symptom-adaptierte Dosierung; FD: feste Dosierung; ITT: Intention-to-treat</p>							

F-2 Ergebnisse zu Therapiezielen

Für den Vergleich Formoterol/Budesonid AD vs. Formoterol/Budesonid FD wurde als einziges Therapieziel die Häufigkeit von Exazerbationen betrachtet. Auch hier wurden „Exazerbationen“ in den Studien unterschiedlich operationalisiert (s. Tabelle E.5). Tabelle E-6 zeigt die Ergebnisse zu den Exazerbationen.

Tabelle F.5: Definition Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Canonica 2004	Asthma-assoziierte schwerwiegende unerwünschte Wirkung und/oder Hospitalisation/Notaufnahmebehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden für ≥ 5 Tage wegen Verschlechterung des Asthmas und/oder Abbruch der Studie wegen fehlender Wirksamkeit und/oder Notwendigkeit zur Änderung der Asthma-Medikation (mit Ausnahme der Dosisanpassung im AD-Arm)
Aalbers 2004	Hospitalisation oder Notaufnahmebehandlung, Behandlung mit oralen Steroiden für mindestens 3 Tage; <u>bei</u> Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 10 aufeinander folgenden Tagen wird ab Tag 11 eine zweite Exazerbation gezählt
Fitzgerald 2003	Bedarf an zusätzlicher inhalativer oder oraler Steroid-Medikation und/oder Notaufnahmebehandlung wegen Asthma und/oder Asthma-assoziierte schwere unerwünschte Wirkung und/oder Studienabbruch wegen Notwendigkeit zusätzlicher Asthma-Medikation
Holt 2005	Schwere Exazerbationen: Notwendigkeit einer Behandlung mit oralen Steroiden
Leuppi 2003	Exazerbation bezeichnet als „episode of treatment failure“ und definiert als: Asthma-assoziierte schwere unerwünschte Wirkung und/oder Notfallbehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden an mindestens 5 aufeinander folgenden Tagen und/oder Studienabbruch wegen Notwendigkeit zur Umstellung der Asthma-Medikation wegen mangelnder Wirksamkeit
Ställberg 2003	Bedarf an oraler Steroidmedikation und/oder Behandlung in einer Notfallabteilung und/oder Asthma-assoziierte schwere unerwünschte Wirkung und/oder Studienabbruch wegen Notwendigkeit zur Umstellung der Asthma-Medikation
Buhl 2004	Schwere Exazerbationen: Notwendigkeit einer Behandlung mit oralen Steroiden und/oder morgendliche PEFR unter 60 % des Ausgangswertes
Ind 2004	Notwendigkeit einer Behandlung mit Nicht-Studienmedikation (außer: orale Steroide für weniger als 5 Tage)

Tabelle F.6: Formoterol/Budesonid AD vs. Formoterol/Budesonid FD, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>KINDER, JUGENDLICHE UND ERWACHSENE</i>			
Canonica 2004 Form/Bud AD (N = 1187) Form/Bud FD (N = 1171) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	
			4,8 % 4,6 %
<i>Gruppenunterschied</i>		n. s.	
<i>JUGENDLICHE UND ERWACHSENE</i>			
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3) Form/Bud AD (N = 219) Form/Bud FD (N = 215) 7 M	Exazerbationen	Form/Bud AD	35 (2,4 %)
		Form/Bud FD	50 (3,6 %)
	Exazerbationsrate pro Monat	Form/Bud AD Form/Bud FD	0,024 0,036
<i>Gruppenunterschied für die Exazerbationsrate</i>		Relative Risikoreduktion zugunsten von Form/Bud AD: 32 % (95 % KI -4,8; 55,9), n. s.	
Fitzgerald 2003 Form/Bud AD (N = 499) Form/Bud FD (N = 496) 5 M	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	
			20 (4,0 %) 44 (8,9 %)
<i>Gruppenunterschied</i>		Relative Risikoreduktion zugunsten von Form/Bud AD: 55 %; CMH Odds Ratio: 0,43 (95 % KI 0,25; 0,75)	
Holt 2005 Form/Bud AD (N = 33) Form/Bud FD (N = 43) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	
			0 (0 %) 2 (5 %)
<i>Gruppenunterschied</i>		Unterschied nicht auf Signifikanz getestet	

(Fortsetzung)

Tabelle F.6 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid AD vs. Formoterol/Budesonid FD, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
ERWACHSENE			
Leuppi 2003 Form/Bud AD (N = 69) Form/Bud FD (N = 58) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	12 (17,4 %)
		Form/Bud AD	14 (24,1 %)
<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,35	
Ställberg 2003 Form/Bud AD (N = 517) Form/Bud FD (N = 517) 6 M	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	n. b. (6,2 %)
		Form/Bud AD	n. b. (9,5 %)
<i>Gruppenunterschied</i>		Odds Ratio zugunsten Bud/Form AD: 0,63 (95 % KI 0,4-1,0); p = 0,049	
ERWACHSENE			
Buhl 2004 Form/Bud AD (N = 1679) Form/Bud FD (N = 1618) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	6 (0,4 %)
		Form/Bud AD	7 (0,4 %)
<i>Gruppenunterschied</i>		n. g.	
Ind 2004 Price 2004 Form/Bud AD (N = 771) Form/Bud FD (N = 782) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	<i>Ergebnisse aus ungenauer Abbildung nicht abzulesen!</i>
		Form/Bud AD	
<i>Gruppenunterschied</i>		n. g.	
AD: Symptom-adaptierte Dosierung; Bud: Budesonid; FD: feste Dosierung; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; W: Wochen			

Die Darstellung der Definitionen von Exazerbationen in den einzelnen Studien macht deutlich, dass die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Nicht alle Unterschiede wurden auf Signifikanz getestet. Sofern allerdings Unterschiede erkennbar wurden, war der Studienarm mit der adjustierbaren Dosierung im Sinne einer geringeren

Exazerbationsrate überlegen. In 2 Studien ergab sich diesbezüglich auch ein signifikanter Unterschied (Fitzgerald 2003, Ställberg 2003). Diese Ergebnisse werden als Hinweis darauf gewertet, dass klinisch bedeutsame Effekte durch eine Dosisanpassung zu erreichen sind. Dies bedeutet aber auch, dass ein Vergleich einer fixierten Dosierung einer Substanzgruppenkombination mit einer adjustierbaren Dosierung einer anderen Substanzgruppenkombination nicht sinnvoll durchzuführen ist, da bei den Effekten nicht mehr zu trennen ist, ob sie auf das Dosierungsschema oder die Testsubstanzen zurückzuführen sind.

ANHANG G: WEITERER ZEITPLAN

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	Das Fristende wird auf den Internetseiten des Instituts auf www.iqwig.de bekannt gegeben
Ggf. Diskussion der schriftlichen Stellungnahmen	Quartal 1 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Quartal 1/Quartal 2 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA