

IQWiG-Berichte · Jahr: 2006 Nr. 5

# Leukotrien-Rezeptor- Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale

## **Abschlussbericht**

Auftrag A05-14  
Version 1.0  
Stand: 15.03.2006

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

**Thema:**

Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-14

**Anschrift des Herausgebers:**

IQWiG

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN**

1864-2500



# **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale**

**- Abschlussbericht -**

**[Auftrag A05-14]**

Version 1.0

Stand: 15. März 2006

Thema: Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-14

Externe Sachverständige:

Dr. med. Stefanie Joos

Dr. med. Antje Miksch

Dr. med. Antonius Schneider

Prof. Dr. med. Joachim Szecsenyi

Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung

Universitätsklinikum Heidelberg

Externe Peer Reviewer:

Prof. Dr. med. Dieter Köhler

Abteilung für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin

Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft

Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter

Cochrane metabolic and Endocrine Disorders Review Group

Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: [A05-14@iqwig.de](mailto:A05-14@iqwig.de)

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.

## **KURZFASSUNG**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss erteilte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den Auftrag, eine Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale im Rahmen der Zulassung in Deutschland durchzuführen.

### **Fragestellung**

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, jeweils additiv zur Behandlung mit Kortikosteroiden, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer Monotherapie mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Belastungsasthma.

### **Methoden**

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medline (1966 bis August 2005), EMBASE (1980 bis August 2005) und CENTRAL (August 2005) durchgeführt. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen), Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die Montelukast additiv zu inhalativen Kortikosteroiden (ICS) im Vergleich zu einer ICS Monotherapie oder einer ICS Therapie mit einer alternativen additiven Therapie bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma bronchiale untersuchten (Mindeststudiendauer 12 Wochen). Ebenfalls eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die eine Montelukast Monotherapie mit Placebo oder einer anderen medikamentösen antiasthmatischen Therapie bei Patienten mit Belastungsasthma verglichen (keine Einschränkung der Studiendauer).

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Daten zu den

verschiedenen Zielgrößen wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, sofern diese Analyse inhaltlich und methodisch sinnvoll war.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben. Substanzielle Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Anhörung diskutiert. Im Anschluss an die Anhörung wurde der Abschlussbericht erstellt.

## **Ergebnisse**

Die Literaturrecherche ergab 15 Studien für die Bewertung des leichten bis mittelschweren chronischen Asthmas (davon 2 mit Kindern) und 4 Studien für die Bewertung des Belastungsasthmas (davon 1 mit Kindern). Von den eingeschlossenen Studien wiesen 10 grobe Mängel, 3 leichte Mängel und 6 keine Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

### *Leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma: additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie*

Bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma zeigte eine Montelukast/ICS Kombinationstherapie Vorteile im Vergleich zu einer ICS Monotherapie mit gleicher ICS Dosierung.

Die Asthmasymptomatik war unter Montelukast/ICS besser kontrolliert als unter ICS Monotherapie. Das galt sowohl für die Symptome während des Tages als auch für nächtliche Symptome (gemessen mittels Symptomscores). Die Rate asthmafrier Tage war unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie größer als unter ICS Monotherapie (66 % asthmafrie Tage versus 42 % asthmafrie Tage, NNT pro zusätzlichem asthmafriem Tag: 10). Für das nächtliche Erwachen aufgrund der Asthmasymptomatik zeigten die Studien eine stärkere Abnahme der Nächte mit Erwachen unter Montelukast/ICS (1 Nacht pro Woche) als unter ICS Monotherapie (1 Nacht in 2 Wochen) bzw. einen geringeren Prozentsatz an Patienten mit nächtlichem Erwachen unter der Kombinationstherapie (26 % versus 32 %).

Unter Montelukast/ICS war der Anteil der Tage mit Exazerbationen geringer als unter ICS Monotherapie (Lavolette 1999: 13 % vs. 18 %; Vaquerizo 2003: 3 % vs. 5 %). Der Anteil der Patienten mit Exazerbationen war in einer Studie unter Montelukast/ICS Kombinationstherapie geringer als unter ICS allein (6 % versus 12 %). In einer anderen Studie mit geringer Fallzahl war der Anteil an Patienten mit Exazerbationen nach Reduktion der ICS auf 25% der Ausgangsdosis unter beiden Therapien gleich (2 bzw. 3 Patienten).

Zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten ärztlichen Behandlungen aufgrund des Asthmas lagen aus den Studien keine Daten vor.

Die Lebensqualität der Patienten und die Evaluation des Asthma-Status durch die Patienten waren unter beiden Therapiealternativen vergleichbar.

Die in den Publikationen und Studienberichten präsentierten Daten der einzelnen Studien zeigten keine Unterschiede bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse unter Montelukast/ICS im Vergleich zu ICS Monotherapie.

In einer Studie wurde gezeigt, dass unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie die ICS Dosis bei Erhalt der Symptomkontrolle stärker reduziert werden konnte als unter ICS Monotherapie (Reduktion um 47 % vs. 30 %). Eine weitere Studie zeigte diesbezüglich ebenfalls einen leichten Vorteil für Montelukast, in 2 anderen Studien gab es keinen Unterschied bezüglich der Möglichkeit einer Reduktion der ICS Dosis durch additive Therapie mit Montelukast. Die 3 letztgenannten Studien wiesen bezüglich der untersuchten Fragestellung allerdings relevante methodische Mängel auf. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS Dosis, die in der ersten Studie erreicht wurde, zu einer Verminderung der ICS spezifischen Nebenwirkungen führt, sind aus den Studien nicht möglich.

*Leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma: Montelukast im Vergleich zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)*

Die Kombinationstherapie mit Salmeterol hatte bezüglich der Wirksamkeit Vorteile gegenüber der Kombinationstherapie mit Montelukast. Unter Salmeterol/ICS gab es allerdings Hinweise auf möglicherweise stärker ausgeprägte Nebenwirkungen als unter Montelukast/ICS.

Die überwiegende Mehrzahl der Studienergebnisse zur Asthmasymptomatik ergab einen Vorteil für Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS. In einer Studie zeigten Montelukast und Salmeterol vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Symptome am Tag, in einer weiteren bezüglich des nächtlichen Erwachens durch Asthmasymptome. Für die symptomfreien Tage lagen die Unterschiede zwischen 4 % und 14 % mehr symptomfreien Tagen bzw. 1 zusätzlichen symptomfreien Tag in 2 Wochen unter Salmeterol/ICS. Der Anteil der symptomfreien Nächte war unter Salmeterol/ICS Kombinationstherapie zwischen 6 % und 8 % größer als unter Montelukast/ICS. Nächtliches Erwachen trat unter Salmeterol/ICS in 0,06 bzw. 0,23 Nächten pro Woche weniger auf als unter Montelukast/ICS.

Das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukast/ICS im Vergleich zu Salmeterol/ICS erhöht. Die Unterschiede schwankten zwischen den Studien stark und reichten von einem um 5 % erhöhten relativen Risiko bei Bjermer 2003 bis zu einem 3-fachen Risiko bei Nelson 2000. Generell war der Vorteil von Salmeterol in den 12-Wochen-Studien stärker ausgeprägt als in den 48-Wochen-Studien. Eine Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol in einem Pool der 12-Wochen-Studien (RR 2,03; 95 % KI 1,23 - 3,37) und einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol in einem Pool der 48-Wochen-



Studien (RR 1,12; 95 % KI 0,96 - 1,30).

Bezüglich der Zahl der Krankenhausaufnahmen gab es keinen Unterschied zwischen den Therapiealternativen, bezüglich der ambulanten Arztbesuche gab es kein eindeutiges Bild. In einer Studie waren die ambulanten Arztbesuche zwischen beiden Behandlungen vergleichbar. In 2 Studien suchten die Patienten in der Montelukast/ICS Gruppe häufiger einen Arzt auf als in der Salmeterol/ICS Gruppe, dieser Gruppenunterschied war in einer Studie statistisch signifikant. Eine Meta-Analyse der ambulanten Arztbesuche in den 48-Wochen-Studien ergab ein um 21 % erhöhtes Risiko für einen Arztbesuch unter Montelukast. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant (RR 1,21; 95 % KI 0,99 - 1,48).

Die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten zeigte in einer Studie vergleichbare Ergebnisse, in einer weiteren Studie wurde die Lebensqualität unter Salmeterol/ICS besser bewertet als unter Montelukast/ICS. Der Unterschied zwischen den Gruppen war gering, die klinische Relevanz des Vorteils für Salmeterol ist unklar. Die Therapiezufriedenheit war in einer Studie unter der Salmeterol/ICS Kombinationstherapie größer als unter Montelukast/ICS.

Die aus den einzelnen Studien verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten ein in weiten Teilen vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Es gab jedoch vereinzelt Hinweise auf mehr Nebenwirkungen unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS. Aus den verfügbaren Daten lässt sich die Relevanz dieser Beobachtungen nicht beurteilen. Im Einzelnen traten folgende Unterschiede auf: bei Bjermer 2003 betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Salmeterol/ICS 7,4 % (55 Patienten), unter Montelukast/ICS 4,6 % (34 Patienten). Ein Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurde bei Ilowite 2004 für 4,2 % der Patienten (31 Patienten) in der Salmeterol/ICS Gruppe und für 2,4 % (18 Patienten) in der Montelukast/ICS Gruppe berichtet. Einen Zusammenhang der Studienmedikation mit einem unerwünschten Ereignis sahen die Prüfer bei Bjermer 2003 bei 10,0 % der Patienten (74 Patienten) unter Salmeterol/ICS und bei 6,3 % (47) unter Montelukast/ICS. Bei Ilowite 2004 traten bei 10,0 % der Patienten (73) unter Salmeterol/ICS und bei 8,6 % der Patienten (64) unter Montelukast/ICS unerwünschte Ereignisse auf, die von den Prüfern als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden. Eine Meta-Analyse der Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergab für den Pool der 12-Wochen-Studien keinen Unterschied zwischen den Therapiealternativen, im Pool der 48-Wochen-Studien traten allerdings statistisch signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS auf. In einer Meta-Analyse der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte der 12-Wochen-Pool einen Vorteil für Salmeterol/ICS, der 48-Wochen-Pool einen Vorteil für Montelukast/ICS. Diese Ergebnisse waren jeweils nicht statistisch signifikant.

In den eingeschlossenen Studien lagen keine Daten zur körperlichen Belastbarkeit der

Patienten vor. Die Studien waren außerdem hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgelegt, den Einfluss der Therapiealternativen auf die asthmabedingte Letalität und die Gesamtmortalität zu untersuchen. Aussagen bezüglich dieser Zielgrößen sind deshalb nicht möglich.

#### *Ergebnisse aus Studien mit Kindern*

Generell war die Datenlage zur Nutzenbewertung einer Montelukast/ICS Kombinationstherapie für Kinder mit leichtem bis mittelschweren chronischen Asthma unzureichend.

Aus den 2 identifizierten Studien zum Vergleich einer additiven Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie lagen nur begrenzt Daten zu Exazerbationen, zur möglichen Reduktion der ICS Dosis und zu unerwünschten Ereignissen vor.

In der Studie von Karaman 2004 wurde 1 Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe beobachtet. Weitere Informationen zu Exazerbationen liegen nicht vor.

In der Studie von Phipatanakul 2003 konnte die ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe bei Erhalt der Symptomkontrolle gesenkt werden, während sie in der ICS Monotherapiegruppe anstieg. Die Zahl der Patienten, bei denen die ICS vollständig abgesetzt werden konnten, war unter Montelukast/ICS größer als unter Placebo/ICS. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigten die Studien keine Unterschiede zwischen den untersuchten Therapiealternativen.

#### *Belastungsasthma*

Die Ergebnisse einer einzelnen, kleinen Studie mit Erwachsenen zeigten, dass die körperliche Belastbarkeit der Patienten nach Behandlung mit Montelukast besser war als nach Placebogabe. Für die Wirksamkeit von Montelukast bei Belastungsasthma bei Kindern lagen keine Daten vor.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Montelukast Monotherapie war in den vorhandenen Studien einer Placebobehandlung vergleichbar. Dieses Ergebnis gilt für Erwachsene (Bronsky 1997) und für Kinder (Kemp 1998). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Patienten in beiden Studien lediglich 2 Tage behandelt wurden. Auch die Rate von Studienabbrüchen in der Studie von Leff 1998 war unter Montelukast und unter Placebo vergleichbar.

## **Fazit**

Der Nutzen einer Kombinationstherapie aus Montelukast und inhalativen Kortikosteroiden (ICS) im Vergleich zur ICS Monotherapie (mit gleicher ICS Dosierung) ist bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma bronchiale für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 16 Wochen) belegt.

Ein Zusatznutzen (unter Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten) von Montelukast im Vergleich zu anderen additiven Therapieoptionen (untersucht wurde ausschließlich Salmeterol) ist bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma nicht belegt.

Für die Montelukast Monotherapie bei Belastungsasthma bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es Hinweise für einen Nutzen.

Für die Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma sowie für die Montelukast Monotherapie von Belastungsasthma bei Kindern ist der Nutzen nicht belegt.

**Schlüsselworte:** Asthma bronchiale, Belastungsasthma, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Montelukast, Systematische Übersicht

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>14</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>17</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>19</b>
<b>1 HINTERGRUND</b> .....	<b>21</b>
<b>2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG</b> .....	<b>23</b>
<b>3 PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2 Änderungen des Vorberichts aufgrund der Stellungnahmen</b> .....	<b>24</b>
<b>4 METHODEN</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>26</b>
4.1.1 Population.....	26
4.1.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	26
4.1.3 Zielgrößen .....	27
4.1.4 Studientypen.....	27
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	28
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	29
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>30</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	30
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	31
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	31
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	32
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>33</b>

<b>4.4</b>	<b>Informationssynthese und –analyse.....</b>	<b>34</b>
4.4.1	Charakterisierung der Studien.....	34
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	36
4.4.3	Meta-Analyse .....	37
4.4.4	Sensitivitätsanalyse .....	37
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	38
<b>4.5</b>	<b>Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan .....</b>	<b>39</b>
4.5.1	Änderungen der Methodik während der Erstellung des Vorberichts.....	39
4.5.2	Änderungen der Methodik durch die Stellungnahmen zum Vorbericht .....	39
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>40</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	40
5.1.2	Studienregister.....	42
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	43
5.1.4	Anfrage an Hersteller .....	44
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	45
5.1.6	Informationen aus Stellungnahmen.....	45
5.1.7	Resultierender Studienpool .....	45
<b>5.2</b>	<b>Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale.....</b>	<b>54</b>
5.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	54
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	54
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	71
5.2.2	Ergebnisse zu Therapiezielen (Heranwachsende und Erwachsene) .....	77
5.2.2.1	Asthmasymptomatik.....	77
5.2.2.2	Asthma-Exazerbationen .....	86
5.2.2.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen .....	97
5.2.2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	101
5.2.2.5	Aktivitäten des täglichen Lebens und erkrankungsbezogene Lebensqualität..	112
5.2.2.6	Körperliche Belastbarkeit.....	115
5.2.2.7	Asthmabedingte Letalität und Gesamtmortalität.....	115

5.2.2.8	Therapiezufriedenheit.....	116
5.2.3	Ergebnisse zu Therapiezielen (Kinder).....	117
5.2.4	Subgruppenanalysen.....	118
5.2.5	Sensitivitätsanalysen .....	119
5.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse zum leichten bis mittelschweren chronischen Asthma .....	122
<b>5.3</b>	<b>Belastungsasthma .....</b>	<b>129</b>
5.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	129
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	129
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität .....	136
5.3.2	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	139
5.3.2.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	139
5.3.2.2	Körperliche Belastbarkeit.....	141
5.3.3	Subgruppenanalysen.....	141
5.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Belastungsasthma .....	141
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>142</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>143</b>
<b>6.1</b>	<b>Montelukast bei Jugendlichen und Erwachsenen .....</b>	<b>143</b>
6.1.1	Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma im Vergleich zur ICS Monotherapie .....	143
6.1.2	Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma im Vergleich zur Salmeterol/ICS Kombinationstherapie .....	146
6.1.3	Belastungsasthma .....	149
<b>6.2</b>	<b>Montelukast bei Kindern.....</b>	<b>151</b>
<b>6.3</b>	<b>Saisonale allergische Rhinitis .....</b>	<b>153</b>
<b>7</b>	<b>FAZIT.....</b>	<b>155</b>
<b>8</b>	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>156</b>
<b>9</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>161</b>

**Anhänge**

Anhang A: Suchstrategie

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

Anhang D: Studieninformationen pharmazeutischer Unternehmen

Anhang E: Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung

Anhang F: Stellungnahmen

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpool zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma.....	46
Tabelle 2: Studienpool zum Belastungsasthma.....	47
Tabelle 3: Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV <sub>1</sub> (% des Sollwerts) ≤ 60 % .....	48
Tabelle 4: Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).....	58
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Kindern) .....	62
Tabelle 6: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	63
Tabelle 7: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Kindern) .....	68
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	69
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Kindern).....	71
Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	73
Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Kindern).....	76
Tabelle 12: Asthma Symptom Score (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).....	78
Tabelle 13: Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	81
Tabelle 14: Nächtliches Erwachen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).....	84
Tabelle 15: Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken .....	86
Tabelle 16: Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	90



Tabelle 17: Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	97
Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) ..	102
Tabelle 19: Reduktion der ICS Dosis (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)...	110
Tabelle 20: Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Fragebogen AQLQ, Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	113
Tabelle 21: Evaluation der Therapie durch die Patienten (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	116
Tabelle 22: Ergebnisse der Studie von Price 2003 .....	119
Tabelle 23: Ergebnisse der gepoolten Analyse von Fish 2001 .....	120
Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	123
Tabelle 25: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Kindern) .....	128
Tabelle 26: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	131
Tabelle 27: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studie mit Kindern) .	132
Tabelle 28: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	133
Tabelle 29: Antiasthmatische Therapie in der eingeschlossenen Studie (Studie mit Kindern) .....	134
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	135
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation (Studie mit Kindern) .....	135
Tabelle 32: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen) .....	137
Tabelle 33: Studien- und Publikationsqualität (Studie mit Kindern).....	138

Tabelle 34: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern)..... 140

Tabelle 35: Körperliche Belastbarkeit (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).. 141

Tabelle 36: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum Belastungsasthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern) ..... 142

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	41
Abbildung 2: Studienpool der Nutzenbewertung von Montelukast.....	51
Abbildung 3: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Asthma Symptom Score, Änderung des Scores am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn, 16-Wochen-Studien.....	79
Abbildung 4: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, nächtliches Erwachen (Nächte mit Erwachen pro Woche), Gruppenunterschied der Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn, 48-Wochen-Studien .....	85
Abbildung 5: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen, 12-Wochen-Studien .....	96
Abbildung 6: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen, 48-Wochen-Studien .....	96
Abbildung 7: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Krankenhausaufnahmen während der Studie, 48-Wochen-Studien.....	99
Abbildung 8: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Besuche der Notaufnahmen während der Studie, 48-Wochen-Studien.....	100
Abbildung 9: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, ungeplante Arztbesuche während der Studie, 48-Wochen-Studien.....	100
Abbildung 10: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 16-Wochen-Studien.....	105
Abbildung 11: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 12-Wochen-Studien.....	107
Abbildung 12: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 48-Wochen-Studien.....	107
Abbildung 13: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 12-Wochen-Studien.....	108
Abbildung 14: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 48-Wochen-Studien.....	108

Abbildung 15: Meta-Analyse Montelukast versus Salmeterol, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, aktivkontrollierte 8-Wochen-Studien..... 121

Abbildung 16: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen ..... 122

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma Lebensqualitätsfragebogen)
bid	zweimal täglich
CDRS	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 Second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GSK	GlaxoSmithKline
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
m	männlich
max	maximal
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
min	Minuten
MI	Montelukast
MSD	MSD SHARP & DOHME
N	Patientenzahl

n.g.	nicht genannt
NNT	Number Needed to Treat
PEF	Peak Expiratory Flow (exspiratorischer Spitzenfluss)
PEFR	Peak Expiratory Flow Rate (exspiratorischer Spitzenfluss)
Plc	Placebo
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
Salm	Salmeterol
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sid	einmal täglich
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
V'O <sub>2</sub> max	Maximum Oxygen Uptake (maximale Sauerstoffaufnahme)
W	Wochen
w	weiblich
WMD	Weighted Mean Difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)

## 1 HINTERGRUND

Asthma bronchiale stellt mit einer Prävalenz von ca. 5 % bei Erwachsenen und ca. 5 % bis 10 % bei Kindern eine Volkskrankheit mit erheblicher gesundheitspolitischer Relevanz dar [1,2]. Ohne adäquate Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie ist Asthma mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [3].

Den asthmatypischen Symptomen Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten liegt eine chronische Entzündung der Atemwege zu Grunde [4]. Die Symptome gehen einher mit einer zumeist episodisch auftretenden Obstruktion der Atemwege auf dem Boden einer durch die bronchialen Entzündungsvorgänge ausgelösten bronchialen Hyperreagibilität. Die Atemwegsobstruktion ist häufig spontan oder nach entsprechender Behandlung reversibel [5].

Die pathophysiologischen Veränderungen beim Asthma nehmen ihren Ausgangspunkt in einer Infiltration des Bronchialgewebes durch Entzündungszellen (eosinophile und neutrophile Granulozyten, Mastzellen und T-Helfer-Zellen). Diese Immunzellen produzieren zahlreiche Entzündungsmediatoren, u.a. die sehr potenten Leukotriene, die über die 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure synthetisiert werden [6]. Die Leukotriene stimulieren die Produktion von Bronchialsekret und bewirken eine Bronchokonstriktion sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Außerdem wirken sie chemotaktisch auf eosinophile Granulozyten und aktivierend auf neutrophile Granulozyten. Somit scheinen die Leukotriene eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des Krankheitsbildes Asthma einzunehmen [7]. Innerhalb der Gruppe der Anti-Leukotriene unterscheidet man die 5-Lipoxygenaseinhibitoren, die über eine Verminderung der Leukotrienproduktion wirken und die Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, die über eine Wechselwirkung mit dem Leukotrienrezeptor ihre Wirkung entfalten.

Ausgehend von der Pathophysiologie der Erkrankung hat sich bei Asthma bronchiale die medikamentöse entzündungshemmende Therapie zur Basis der Behandlung entwickelt. Der Nutzen dieses Therapieansatzes, auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, wurde mehrfach übereinstimmend in Interventionsstudien mit inhalativen Kortikosteroiden nachgewiesen [8-11]. Unter Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden treten jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, deren Häufigkeit vielfach dosisabhängig ist [8-11]. Insofern erscheint es denkbar, dass durch die gleichzeitige Gabe eines anderen antientzündlich wirksamen Medikaments die Dosis des inhalativen Kortikosteroids und damit das Auftreten Kortikosteroid-spezifischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen reduziert werden kann, ohne einen Verlust hinsichtlich der Effektivität der Therapie in Kauf zu nehmen. Sofern das hierfür eingesetzte Präparat eine vergleichsweise geringe Nebenwirkungsrate aufweist, könnte das zu einer Verbesserung des Nutzen-Schaden-Profiles der antientzündlichen Behandlung führen.

Montelukast (Singulair®) ist derzeit der einzige in Deutschland zugelassene und verfügbare Leukotrien-Rezeptor-Antagonist. Montelukast ist in Deutschland sowohl als additive Therapie zu Kortikosteroiden bei leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale sowie als alleinige Therapie zur Prophylaxe der Symptome eines Belastungsasthmas zugelassen [12]. Die Nutzenbewertung der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wird sich deshalb auf Montelukast in den oben genannten Indikationen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele beschränken.

Die Therapieziele bei der Behandlung des Asthma sind insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomverringering und der Erhalt der Fähigkeit zur Teilnahme am Alltags- und Berufsleben bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate, sowie die Vermeidung schwerer Exazerbationen, die zu einem großen Teil für das erhöhte Sterberisiko verantwortlich sind [6].



## **2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG**

Die Ziele der Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie der Verfügbarkeit und des Zulassungsstatus der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten in Deutschland.

Basierend auf dem Zulassungsstatus waren die Ziele der vorliegenden Untersuchung

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, jeweils additiv zur Behandlung mit Kortikosteroiden, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer Monotherapie mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Belastungsasthma.

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

### **3 PROJEKTABLAUF**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener in der Asthma-Therapie zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs 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 und des Abschlussberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Vertreter des Deutschen Allergie- und Asthmabundes konsultiert. Die Ergebnisse dieser Konsultation wurden jedoch nicht berücksichtigt, da die gehörten Patientenvertreter eine Darlegung potenzieller Interessenkonflikte ablehnten.

Der Berichtsplan in der Version vom 04.07.2005 wurde am 20.07.2005 im Internet veröffentlicht. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, erschien am 05.12.2005 im Internet. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 29.12.2005 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Patientenvertretern, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Substantielle Stellungnahmen wurden am 17.01.2006 in einer wissenschaftlichen Anhörung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Ein Protokoll dieser Anhörung liegt in Anhang E vor. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 2 Monate später im Internet veröffentlicht.

#### **3.2 Änderungen des Vorberichts aufgrund der Stellungnahmen**

Durch die Stellungnahmen ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Die aktiv-kontrollierten Studien zum Belastungsasthma wurden aus der Bewertung herausgenommen. Die Recherche hatte ausschließlich Studien mit Salmeterol als aktivem Vergleichspräparat ergeben. Salmeterol ist jedoch in Deutschland als Monotherapie zur Behandlung des Asthmas nicht zugelassen. Eine Zulassung besteht nur in Kombination mit ICS.
- Die Ergebnisse der Studien von Fish 2001 und Price 2003, die aufgrund eines zu hohen Anteils an Patienten mit schwerem Asthma aus der Bewertung ausgeschlossen wurden, werden im Sinne einer Sensitivitätsanalyse im Ergebnisteil des Berichts präsentiert (Abschnitt 5.2.5).
- Zusätzliche Informationen der Firma MSD (siehe MSD Stellungnahme in Anhang F) wurden bei der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität berücksichtigt.
- Die Studie von Storms 2004 [13] wurde erneut auf ihre Relevanz für die Bewertung des leichten bis mittelschweren chronischen Asthmas überprüft (siehe Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung, Anhang E). Die Studie wurde wegen einer Beobachtungsdauer unterhalb der Mindeststudiendauer von 12 Wochen aus der Bewertung ausgeschlossen. Damit änderte sich der Ausschlussgrund für die Studie von Storms 2004.

## **4 METHODEN**

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

#### **4.1.1 Population**

Aufgrund der Epidemiologie von Asthma bronchiale und des Zulassungsstatus von Montelukast sollten Kinder (ab 6 Monaten), heranwachsende und erwachsene Patienten in die Untersuchung mit einbezogen werden. In den identifizierten Studien wurden allerdings nur Kinder ab 6 Jahren behandelt.

Für die Indikation chronisches Asthma sollte sich die Analyse auf Patienten mit leichtem und mittelgradigem Asthma beschränken, jeweils nach der in der jeweiligen Publikation dargestellten Definition, weil Montelukast nur für diese Schweregrade zugelassen ist. Da der Asthmaschweregrad der Patienten in vielen Studien nicht eindeutig definiert war, wurde eine Abschätzung des Anteils von Patienten mit „schwerem Asthma“ in den Studien vorgenommen, um gegebenenfalls Studien aus der Bewertung auszuschließen und so den Zulassungsstatus näherungsweise abzubilden (siehe Abschnitt 4.4.1).

Ebenfalls aufgrund des Zulassungsstatus wurde Belastungsasthma definiert als „asthmatische Erkrankung, deren überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt“ [12].

Auch beim Belastungsasthma handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Im vorliegenden Bericht wurden das „leichte bis mittelgradige chronische Asthma“ und das „Belastungsasthma“ getrennt behandelt, da Montelukast für die erste Indikation nur als Kombinationstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS), für die zweite Indikation dagegen als Monotherapie zugelassen ist.

#### **4.1.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen**

Für die Indikation leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma war die zu prüfende Intervention der Einsatz des Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast als additive Therapie zu inhalativen Kortikosteroiden. Die Vergleichsbehandlungen waren eine Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (mit Placebo als additiver Therapie) oder eine Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden und einer anderen additiven Therapie. In Ergänzung zum Berichtsplan wurden auch Studien, in denen die Kontrollgruppe ausschließlich ICS erhielt, in denen also ein Placebo als additive Therapie fehlte, in die Bewertung mit eingeschlossen.

Für die Indikation Belastungsasthma wurde Montelukast als Monotherapie untersucht. Als Vergleich wurde die Behandlung mit einer anderen medikamentösen Therapie oder Placebo herangezogen.

Für beide Indikationen mussten die Vergleichsinterventionen in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

#### **4.1.3 Zielgrößen**

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter zugrunde gelegt, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome
- 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 sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der asthmabedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität

In Ergänzung zum Berichtsplan wurde zusätzlich folgendes Therapieziel bewertet:

- Therapiezufriedenheit

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

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch

adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Bei der Behandlung von Patienten mit chronischem Asthma bronchiale handelt es sich um eine Langzeittherapie. Die vorliegende Untersuchung sollte explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Montelukast darlegen. Dies erfordert, dass die Wirkung bezüglich patientenrelevanter Therapieziele über mehrere Monate beurteilt wird.

Eine mögliche Alternative zu einer additiven Therapie mit Montelukast sind nach verschiedenen Therapieschemata lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten. Für diese Präparate wurde ein Gewöhnungseffekt innerhalb von Behandlungen bis zu 24 Wochen beschrieben [14]. Gewöhnungseffekte bezüglich der Lungenfunktion treten allerdings auch schon nach kürzeren Zeiträumen auf [15]. Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen beurteilen zu können, wurden nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- und -beobachtungsdauer von drei Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

In die Bearbeitung der Fragestellung zum Belastungsasthma gingen aufgrund eines anderen primären Therapieziels (der Prävention der Akutsymptomatik bei Belastung) auch Studien mit kürzerer Laufzeit ein.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen (siehe auch Abschnitte 4.1.1 bis 4.1.5).

##### Einschlusskriterien

E 1a	Indikation: Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale	E 1b	Indikation: Belastungsasthma (Patienten, bei denen eine symptomatische Bronchokonstriktion überwiegend durch körperliche Belastung ausgelöst wird)
E 2a	Intervention und Vergleichsbehandlung (Indikation gemäß E 1a): Gabe von Montelukast additiv zu Kortikosteroiden im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Kortikosteroiden (mit und ohne <sup>1</sup> Placebo) oder Kortikosteroiden und einer anderen additiven Therapie	E 2b	Intervention und Vergleichsbehandlung (Indikation gemäß E 1b): Gabe von Montelukast als Monotherapie im Vergleich zu Placebo oder einer anderen antiasthmatischen medikamentösen Therapie
E 3a	Behandlungs- und Beobachtungsdauer (Indikation gemäß E 1a): mindestens 3 Monate (12 Wochen)	E 3b	Behandlungs- und Beobachtungsdauer (Indikation gemäß E 1b): keine Einschränkung
E 4	Studiendesign: RCT		
E 5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch		
1: Ergänzung zum Berichtsplan, siehe Abschnitt 4.5			

## Ausschlusskriterien

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese keine 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	Publikationen, die nur als Abstract zur Verfügung stehen <sup>1</sup>
1: Als Volltext-Publikation galt 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 [16] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung von Montelukast bei leichtem bis mittelgradigen chronischen Asthma und bei Belastungsasthma wesentliche Informationen liefern.

### 4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken (Medline; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

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

- Erstrecherche am 20.04.2005 (Medline und Cochrane Datenbanken) und 21.04.2005 (EMBASE)
- Nachrecherche am 19.08.2005 für den Zeitraum 4/2005 bis 8/2005 nach Veröffentlichung des Berichtsplans (Medline, EMBASE, Cochrane Datenbanken)



Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) 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**

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende Schritte unternommen:

- Anfrage bei der MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar, Deutschland
- Suche nach Studienberichten abgeschlossener Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Montelukast bzw. von Präparaten für die Studien mit Montelukast als Vergleichsintervention durchgeführt wurden (<http://www.clinicalstudyresults.org>, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, Zugriff am 26.09.2005)
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 29.07.2005) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, Zugriff am 29.07.2005)

#### **4.2.3 Identifizierung relevanter Studien**

*Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken*

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts 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.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen und Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

### 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 drei 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. Der konsentrierte Extraktionsbogen bildete neben den zu den relevanten Studien verfügbaren Publikationen die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

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 vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

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

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ 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 in der Montelukast Gruppe und in der Vergleichsgruppe, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in Phase und ggf. weitere antiasthmatische Behandlungen während der Studie, z.B. Bedarfsmedikation, dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der asthmatischen Erkrankung (FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

#### *Abschätzung des Anteils von Patienten mit „schwerem Asthma“ in den Studien*

Im Lauf des Projekts ergab sich die Notwendigkeit, den Anteil von Patienten mit „schwerem Asthma“ in den Studien abzuschätzen. Montelukast ist nur für die Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen, deshalb sollten nur Studien mit Patienten mit Asthma dieser Schweregrade in die Nutzenbewertung einfließen. Zur Beurteilung des Schweregrads

sollte laut Berichtsplan die in der jeweiligen Studie verwendete Schweregraddefinition herangezogen werden. Dieses Vorgehen erwies sich als nicht durchführbar, weil der Schweregrad des Asthmas der Patienten in den meisten Publikationen nicht eindeutig definiert war und weil die Ein-/Ausschlusskriterien vieler Studien den Einschluss von Patienten mit Asthma unterschiedlicher Schweregrade erlaubten. Subgruppenanalysen nach Asthmaschweregrad standen für keine der eingeschlossenen Studien zur Verfügung.

Um den Zulassungsstatus in der Nutzenbewertung näherungsweise abzubilden, wurde zunächst auf Basis der Angaben zur Einsekundenkapazität zu Studienbeginn (% des Sollwerts) der Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ in den vorliegenden Studien abgeschätzt.

Die Schweregradeinteilung erfolgte in Anlehnung an die in der GINA Guideline [4] angegebenen Grenzen für FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts):

- FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts)  $\geq$  80 %: leichtes chronisches Asthma
- FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts)  $>$  60 % –  $<$  80 %: mittelschweres chronisches Asthma
- FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts)  $\leq$  60 %: schweres chronisches Asthma

Für jede Studie wurde unter Annahme der Normalverteilung der Anteil der Patienten mit FEV<sub>1</sub>  $\leq$  60 % des Sollwerts aus den Mittelwerten für FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts) zu Studienbeginn und der entsprechenden Standardabweichung errechnet. Wenn keine Standardabweichung sondern der Standardfehler angegeben war, wurde die Standardabweichung aus dem Standardfehler und der Fallzahl abgeleitet.

Studien, für die der Anteil der Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts) von  $\leq$  60 % in mindestens einer der in die Bewertung eingehenden Behandlungsgruppen auf mehr als 20 % der Patienten geschätzt wurde, wurden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Festlegung der Grenze für den Ausschluss von Studien erfolgte ohne Kenntnis der Ergebnisse der einzelnen Studien.

Die Ergebnisse der ausgeschlossenen Studien wurden im Sinne einer Sensitivitätsanalyse in Abschnitt 5.2.5 präsentiert.

#### 4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

<b>Therapieziel</b>	<b>Zielgröße</b>
Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthma Symptom Score</li> <li>• Symptomfreie Tage und Nächte</li> <li>• Nächtliches Erwachen</li> </ul>
Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen / Asthma-Attacken</li> </ul>
Reduktion der Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankenhausaufnahmen</li> <li>• Besuche der Notaufnahme</li> <li>• ungeplante Arztbesuche</li> </ul>
Reduktion der Häufigkeit und/oder Schwere der Arzneimittelnebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• häufige unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Reduktion der ICS Dosis</li> </ul>
Reduktion der Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen</li> </ul>
Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belastungszeit bis zur Erschöpfung</li> <li>• Subjektives Belastungsempfinden der Patienten (Borg Score)</li> </ul>
Reduktion der asthmabedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine relevanten Daten verfügbar</li> </ul>
Therapiezufriedenheit <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Asthma-Status durch die Patienten</li> <li>• Skala zur Messung der Therapiezufriedenheit</li> </ul>
a: Ergänzung des Berichtsplans, zusätzlich aufgenommenes Therapieziel	

#### 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.

Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienresultate ( $I^2 > 0$ ) wurden zur Überprüfung der Ergebnisstabilität zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet (siehe Abschnitt 4.4.4).

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

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko sowie dem Odds Ratio durchgeführt. Im Bericht werden die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt. Das Odds Ratio wird zusätzlich präsentiert, wenn die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse des relativen Risikos nennenswert abweichen.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse nicht ausgewertet. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

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

#### 4.4.4 Sensitivitätsanalyse

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

- 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 jeweils nur wenige Studien in die einzelnen Meta-Analysen eingingen. Da zudem viele der Studien mit groben Mängeln behaftet waren, erschien eine Sensitivitätsanalyse nach biometrischer

Qualitätsbewertung nicht sinnvoll. Für die meisten Studien standen keine Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung, so dass auch eine Sensitivitätsanalyse nach Auswertungsstrategie nicht durchgeführt werden konnte. Die Bewertung der Heterogenität der Studienergebnisse basierte primär auf dem  $I^2$ -Maß [17]. Im Fall eines positiven  $I^2$ -Wertes ( $I^2 > 0$ ) wurden für die Meta-Analysen sowohl Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten gerechnet.

In Folge des Stellungnahmeprozesses wurden die Ergebnisse der Studien, die wegen eines zu hohen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 5.1.7), im Sinne einer Sensitivitätsanalyse im Bericht präsentiert (siehe Abschnitt 5.2.5).

#### 4.4.5 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Kortikosteroid Dosis

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität ( $I^2$ -Wert  $\geq 50\%$  [17]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden. In den Fällen, in denen  $I^2$  in der vorliegenden Nutzenbewertung über 50 % lag, gingen jeweils nur 2 bzw. 3 Studien in die Meta-Analyse ein, so dass weitere Subgruppenanalysen innerhalb dieses Studienpools nicht sinnvoll waren.



## **4.5 Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan**

### **4.5.1 Änderungen der Methodik 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:

- Suche nach nicht publizierten Studien sowie zusätzlichen Informationen zu publizierten Studien in öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden (EMEA und FDA) sowie in Studienergebnisdatenbanken
- explizite Angabe der Datenquellen zur Suche nach systematischen Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichten
- Berücksichtigung von Studien zum leichten bis mittelgradigen chronischen Asthma, in denen die Kontrollgruppe weder eine aktive additive Therapie noch ein Placebo zusätzlich zu den ICS erhalten hat (diese Studien wurden in die Gruppe der placebokontrollierten Studien eingeordnet, da sie wie die placebokontrollierten Studien die Montelukast/ICS Kombinationstherapie mit einer ICS Monotherapie vergleichen)
- Abschätzung des Anteils von Patienten mit schwerem Asthma in den einzelnen Studien und Ausschluss von Studien, in denen dieser Anteil > 20 % betrug (siehe Abschnitt 5.1.6)
- Ergänzung der Therapieziele um „Therapiezufriedenheit“

### **4.5.2 Änderungen der Methodik durch die Stellungnahmen zum Vorbericht**

Die Stellungnahmen zum Vorbericht führten nicht zu einer Änderung der im Berichtsplan spezifizierten Methodik der Nutzenbewertung.

## **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.

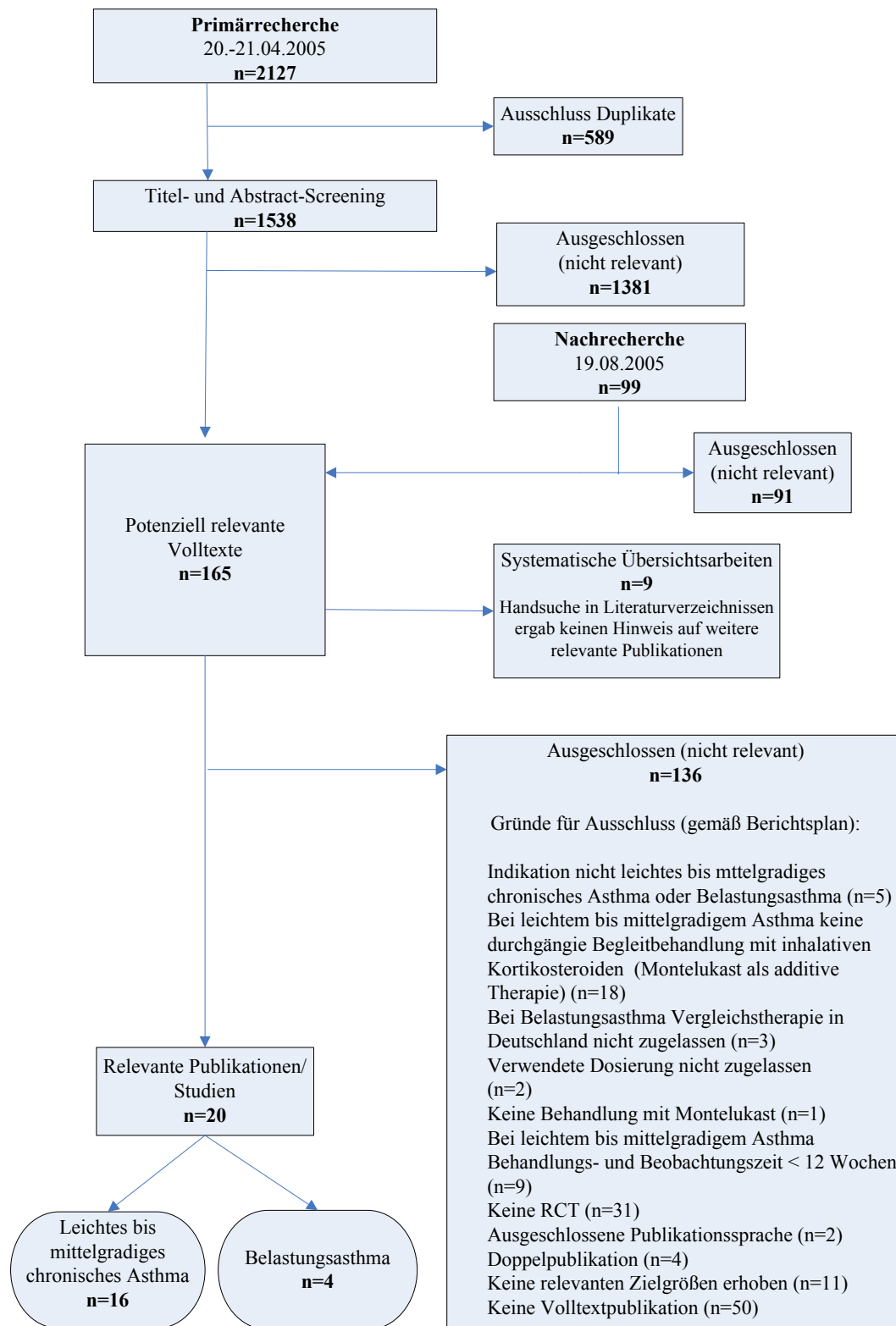


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung siehe Abbildung 2

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1538 Treffer, von denen 1381 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Eine Nachrecherche vom 19.08.2005, die das Jahr 2005 bis zum Recherchedatum abdeckte und damit teilweise überlappend mit der Primärrecherche war, ergab 99 Treffer von denen 91 - ebenfalls im Konsens der beiden Reviewer - als nicht relevant oder bereits in der Primärrecherche identifiziert ausgeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 165 Volltexte überprüft. Bei 9 dieser Arbeiten handelte es sich um systematische Reviews (siehe Anhang C). In den Literaturverzeichnissen dieser Reviews fanden sich keine Primärstudien, die nicht bereits in der Literaturrecherche identifiziert wurden. Aus den übrigen 156 Arbeiten wurden 20 Publikationen von 20 Studien als relevant eingeschlossen. Diese 20 Arbeiten berichteten 16 Studien in der Indikation leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma und 4 Studien in der Indikation Belastungsasthma (siehe Kapitel 5.1.6). Die Zitate der 136 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang B.

Zusätzlich zu der Recherche in bibliographischen Datenbanken, deren Ergebnisse in diesem Abschnitt präsentiert wurden, wurden eine Recherche in Studienregistern und in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen durchgeführt sowie Hersteller angefragt (Abschnitte 5.1.2 bis 5.1.4). Die Ergebnisse dieser Recherchen wurden mit denen der bibliographischen Recherche zusammengeführt, um den endgültigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu bilden (siehe Abschnitt 5.1.7).

### 5.1.2 Studienregister

Studien mit Montelukast wurden von den Unternehmen MSD SHARP & DOHME (MSD, Hersteller von Montelukast) und GlaxoSmithKline (GSK, Studien mit dem GSK Präparat Salmeterol mit Montelukast als Vergleichsintervention) durchgeführt. MSD hatte bis zum September 2005 keine Studienergebnisse in Studienergebnisdatenbanken veröffentlicht (<http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 26.09.2005). Die Studienergebnisdatenbank von GSK enthielt folgende Studien, die den Ein-/Ausschlusskriterien dieser Untersuchung entsprachen (<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, Zugriff am 26.09.2005):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
• SAM40030 [18]	Abstraktpublikation: McCarthy 2003 [19]
• SAS40015 [20]	Vollpublikation: Ringdal 2003 [21]
• SAS40018 [22]	Vollpublikation: Nelson 2000 [23]

Die Studien von Ringdal 2003 und Nelson 2000 waren bereits in der Literaturrecherche identifiziert worden. Die in den Publikationen präsentierten Daten dieser Studien wurden für den vorliegenden Bericht durch Ergebnisse aus der Studienergebnisdatenbank ergänzt.

Die Studie SAM40030 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. Deshalb wurde der Abschlussbericht der Studie bei GSK angefragt. Der Bericht wurde von GSK zur Verfügung gestellt und die Studie konnte daraufhin in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Eine kurze Beschreibung der Studie findet sich in Anhang D. Da die wesentlichen Informationen zu dieser Studie aus dem Studienbericht stammen, wird die Studie im weiteren Bericht mit dem Studienkürzel des Berichts bezeichnet und nicht mit dem Namen des Autors der Abstractpublikation.

### 5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Eine Suche auf der EMEA Internetseite (<http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 29.07.2005) ergab keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für Montelukast.

Unter <http://www.fda.gov> (Zugriff am 29.07.2005) fanden sich folgende Dokumente, die Hinweise auf Studien enthielten, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen:

- FDA Application No. 020829 (10 mg Tablette): Medical Review (vom 09.01.1998) und Statistical Review (vom 16.08.1997)
- FDA Application No. 020830 (5 mg Kautablette): Medical Review (vom 24.01.2000) und Statistical Review (vom 16.08.1997)

Unter den in diesen Dokumenten beschriebenen Studien waren 4 Studien, die die Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Bewertung von Montelukast erfüllten. In 2 Studien wurde Montelukast als Kombinationstherapie mit ICS verwendet, in 2 weiteren Studien wurde eine Montelukast Monotherapie bei Belastungsasthma untersucht. Eine Nachfrage bei MSD ergab, dass diese 4 Studien in folgenden Publikationen veröffentlicht wurden:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
• 046 (Montelukast/ICS Kombinationstherapie)	Vollpublikation: Löfdahl 1999 [24]
• 029 (Montelukast/ICS Kombinationstherapie)	Vollpublikation: Laviollette 1999 [25]
• 040 (Montelukast Monotherapie)	Vollpublikation: Kemp 1998 [26]
• 042 (Montelukast Monotherapie)	Vollpublikation: Leff 1998 [27]

Alle Studien wurden bereits in der Literaturrecherche identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen.

#### **5.1.4 Anfrage an Hersteller**

##### *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Im April 2005 wurden bei MSD, dem Hersteller von Montelukast, Übersichten zu Studien mit Montelukast angefragt. MSD stellte daraufhin Zulassungsunterlagen und eine Liste publizierter Studien zur Verfügung. Zwischenzeitlich ergab sich die Notwendigkeit, bezüglich der Übermittlung von Studieninformationen von Seiten pharmazeutischer Unternehmen an das IQWiG, zu einem geregelten, einheitlichen Vorgehen zu kommen. In den folgenden Monaten wurde eine entsprechende generelle Vereinbarung erarbeitet, die vor der Übersendung von Unterlagen zwischen dem IQWiG und den Unternehmen abgeschlossen werden soll. Da diese Vereinbarung zum Zeitpunkt der Anfrage bei MSD noch nicht vorlag, vereinbarte das IQWiG mit MSD, die übermittelten Unterlagen nicht zu verwenden, bevor nicht eine entsprechende Vereinbarung unterzeichnet wurde. Da die generelle Vereinbarung bis zum 10. Oktober 2005 nicht unterzeichnet wurde, konnten die übermittelten Unterlagen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingesetzt werden.

Über die generelle Anfrage zu Studieninformationen zu Montelukast hinaus, wurden Anfragen zu 2 spezifischen Studien an MSD gerichtet. Während der Bewertung der Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 ergaben sich Fragen zur Studienmethodik und zu den Ergebnissen, die sich aus den Publikationen nicht klären ließen. Deshalb wurden die Berichte der jeweiligen Studien angefragt. Diese wurden von MSD zur Verfügung gestellt [28,29]. Aus den Berichten war eine Beantwortung der offenen Fragen möglich, die Informationen aus den Publikationen wurden im vorliegenden Abschlussbericht entsprechend ergänzt.

##### *GlaxoSmithKline*

Im der Studienergebnisdatenbank von GSK wurde eine bisher unveröffentlichte Studie identifiziert (SAM40030). Diese Studie wurde auf Basis des Studienberichts [30] in die Nutzenbewertung einbezogen (siehe Kapitel 5.1.2).

Darüber hinaus ergaben sich zu den Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003, die von GSK gesponsert worden waren, Fragen zur Auswertungsmethodik und zu den Ergebnissen, die sich weder aus den Publikationen noch aus den Studienregisterberichten der Studien beantworten ließen. Auch zu diesen Studien wurden die Studienberichte bei GSK angefragt. Aus den von GSK zur Verfügung gestellten Unterlagen konnten die offenen Fragen zu Nelson 2000 geklärt werden, der Bericht wurde um die relevanten Informationen ergänzt [31]. Der Studienbericht zu Ringdal 2003 enthielt die notwendigen Angaben zunächst nicht, nach einer zusätzlichen Anfrage wurden die erforderlichen Daten jedoch zur Verfügung gestellt [32].

### **5.1.5 Anfrage an Autoren**

Anfragen zur Studienmethodik bzw. zu Studienergebnissen wurden an die Autoren folgender Studien gerichtet:

- Garde Garde 2000 [33]
- Karaman 2004 [34]
- Vidal 2001 [35]

Bis zum 28. Februar 2006 lagen keine Antworten auf Anfragen an Autoren von Publikationen vor. Die Studien von Garde Garde 2000 und Vidal 2001 konnten deshalb in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden (Ausschlussgründe siehe Anhang B). Die Bewertung der Studie von Karaman 2004 erfolgte auf Basis der publizierten Daten.

Anfragen bezüglich industriegesponserter Studien wurden direkt an die Unternehmen gerichtet (siehe Abschnitt 5.1.4).

### **5.1.6 Informationen aus Stellungnahmen**

Aus den Stellungnahmen ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Informationen:

- Zusatzinformationen zur Methodik einiger Studien, die in die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität eingingen

Weitere im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Anhörung vorgebrachten Aspekte werden im Abschnitt 6 „Diskussion“ aufgegriffen.

### **5.1.7 Resultierender Studienpool**

Die Tabellen 1 und 2 zeigen den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma und für Belastungsasthma.

In allen folgenden Tabellen werden die Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma mit Heranwachsenden und Erwachsenen als placebokontrollierte und aktivkontrollierte Studien gruppiert. Unter „placebokontrolliert“ werden alle Studien gefasst, die eine Montelukast/ICS Therapie mit einer ICS Monotherapie vergleichen. In der Regel wird in diesen Studien in der ICS Monotherapie Gruppe ein Montelukast Placebo gegeben. In 2 der Studien (Riccioni 2002 und Riccioni 2005) wurde kein Placebo verwendet. Diese

Studien werden der besseren Übersichtlichkeit wegen trotzdem als „placebokontrolliert“ eingruppiert, da sie Montelukast/ICS mit einer ICS Monotherapie vergleichen.

Tabelle 1: Studienpool zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma

<b>Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥15 Jahre<sup>a</sup>)</b>	<b>Identifiziert durch</b>	<b>Einschluss in den Bericht</b>
<b>Placebokontrolliert</b>		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Laviolette 1999 [25]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Riccioni 2002 [36]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Vaquerizo 2003 [37]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Kanniess 2002 [38]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Löfdahl 1999 [24]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Riccioni 2005 [39]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Tohda 2002 [40]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Erhöhte ICS Dosis</i>		
Price 2003 [41]	Bibliographische Literaturrecherche	nein <sup>b</sup>
<b>Aktivkontrolliert</b>		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Bjermer 2003 [42]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Fish 2001 [43]	Bibliographische Literaturrecherche	nein <sup>b</sup>
Grosclaude 2003 [44]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ilowite 2004 [45]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Nelson 2000 [23]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ringdal 2003 [21]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
SAM40030 2003 [30]	Studienergebnisdatenbank GlaxoSmithKline	ja
<b>Studien mit Kindern (6-14 Jahre)</b>		
<b>Placebokontrolliert</b>		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Karaman 2004 [34]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Phipatanakul 2003 [46]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
a: in 2 Studien ≥ 14 Jahre (Ilowite 2004, Ringdal 2003)		
b: Ausschluss wegen eines zu großen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma, siehe Tabelle 3 und den Text unter Tabelle 3		
ICS: inhalatives Kortikosteroid		



Tabelle 2: Studienpool zum Belastungsasthma

Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen ( $\geq 15$ Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
<b>Placebokontrolliert</b>		
Bronsky 1997 [47]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Leff 1998 [27]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Steinshamn 2002 [48]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<b>Studie mit Kindern (6-14 Jahre)</b>		
<b>Placebokontrolliert</b>		
Kemp 1998 [26]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

*Ausschluss von Studien aufgrund eines hohen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma*

Von den Studien, die ursprünglich für die Indikation leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma identifiziert wurden (siehe Abbildung 1), wurden 2 Studien aufgrund eines zu hohen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Da Montelukast nur für die Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen ist, sollten nur Studien mit Patienten mit Asthma dieser Schweregrade in die Nutzenbewertung einfließen. Zur Beurteilung des Schweregrads sollte laut Berichtsplan die in der jeweiligen Studie verwendete Schweregraddefinition herangezogen werden. Während der Bearbeitung des Projekts stellte sich heraus, dass dieses Vorgehen nicht durchführbar war. Zum einen war der Schweregrad des Asthmas der Patienten in den meisten Publikationen nicht eindeutig definiert, zum anderen erlaubten die Ein-/Ausschlusskriterien vieler Studien den Einschluss von Patienten mit Asthma unterschiedlicher Schweregrade. Um den Zulassungsstatus in der Nutzenbewertung näherungsweise abzubilden, wurde zunächst auf Basis der Angaben zur Einsekundenkapazität zu Studienbeginn (% des Sollwerts) der Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ in den vorliegenden Studien abgeschätzt. Dann wurden Studien, die mehr als 20 % Patienten mit „schwerem Asthma“ enthielten, aus der Bewertung ausgeschlossen. Die Definition von „schwerem Asthma“ ( $FEV_1$  zu Studienbeginn  $\leq 60$  % des Sollwerts) sowie die entsprechenden Berechnungen werden in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

Die folgende Tabelle zeigt die Studiendaten zu  $FEV_1$  (% des Sollwerts) und die daraus abgeleiteten Prozentsätze an Patienten mit „schwerem Asthma“.

Tabelle 3: Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts) ≤ 60 %

<b>Kontrolle</b>		<b>FEV<sub>1</sub> % des Sollwerts zu Studienbeginn</b>				<b>Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV<sub>1</sub> % des Sollwerts ≤ 60 %</b>
<i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>SE<sup>a</sup></b>	<b>N</b>		
<b>Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥15 Jahre<sup>b</sup>)</b>						
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>						
Laviolette 1999						
Montelukast/ICS	72,00	12,00				15,9
Placebo/ICS	71,00	12,00				18,0
Riccioni 2002						
Montelukast/ICS	99,00					0 <sup>c</sup>
ICS	97,00					0 <sup>c</sup>
Vaquerizo 2003						
Montelukast/ICS	81,00	19,00				13,5
Placebo/ICS	81,00	21,00				15,9
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>						
Kanniess 2002						
Montelukast/ICS	95,00	10,20	2,0	26		0,0
Placebo/ICS	92,30	8,82	1,8	24		0,0
Löfdahl 1999						
Montelukast/ICS	84,80	11,10				1,3
Placebo/ICS	82,30	12,90				4,2
Riccioni 2005						
Montelukast/ICS	91,00	14,10				1,4
ICS	90,70	10,40				0,2
Tohda 2002						
Montelukast/ICS	87,40	18,40				6,8
Placebo/ICS	85,60	24,80				15,1
<i>Gesteigerte ICS Dosis</i>						
Price 2003						
Montelukast/ICS	69,00	13,30				24,9
Placebo/ICS	68,30	13,40				26,8

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV<sub>1</sub> (% des Sollwerts) ≤ 60 %

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>FEV<sub>1</sub> % des Sollwerts zu Studienbeginn</b>				<b>Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV<sub>1</sub> % des Sollwerts ≤60 %</b>
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD<sup>a</sup></b>	<b>SE</b>	<b>N</b>	
<b>Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥15 Jahre<sup>b</sup>)</b>					
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003					
Montelukast/ICS	71,30	13,20			19,6
Salmeterol/ICS	72,70	13,90			18,0
Grosclaude 2003					
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	
Salmeterol/ICS					
Fish 2001					
Montelukast/ICS	68,60	10,93	0,4	747	21,6
Salmeterol/ICS	68,10	10,90	0,4	743	22,9
Ilowite 2004					
Montelukast/ICS	74,30	11,50			10,7
Salmeterol/ICS	74,30	11,70			11,1
Nelson 2000					
Montelukast/ICS	70,80	7,50	0,5	225	7,5
Salmeterol/ICS	70,00	7,45	0,5	222	9,0
Ringdal 2003					
Montelukast/ICS	74,30	16,10			18,7
Salmeterol/ICS	75,80	15,30			15,1
SAM40030 2003					
Montelukast/ICS	76,08	6,64			0,8
Salmeterol/ICS	75,12	9,12			4,9
<b>Studien mit Kindern (2-14 Jahre)</b>					
Karaman 2004					
Montelukast/ICS	95,60	12,00			0,2
ICS	87,30	9,90			0,3
Phipatanakul 2003					
Montelukast/ICS	80,25	11,76			4,3
Placebo/ICS	85,29	12,68			2,3
a: für Studien, in denen keine Standardabweichung angegeben war, wurde diese aus dem Standardfehler und der Patientenzahl errechnet (soweit Daten vorhanden, in diesen Fällen auch Angabe von SE und N)					
b: 2 Studien mit Patienten ≥ 14 Jahre (Ilowite 2004, Ringdal 2003)					
c: Minimum > 60 % des Sollwerts in beiden Gruppen					
FEV <sub>1</sub> : Einsekundenkapazität, ICS: inhalatives Kortikosteroid, N: Zahl der Patienten, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler					

Für die Studie von Grosclaude 2003 lagen keine Angaben zur Einsekundenkapazität zu Studienbeginn vor. Die Einschlusskriterien verlangten jedoch einen PEF von 60-80% des maximalen Werts nach Gabe von Salbutamol, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nicht in überwiegender Zahl an schwerem Asthma litten.

Aufgrund der Abschätzung des Anteils von Patienten mit schwerem Asthma wurden die Studien von Price 2003 und Fish 2001 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Sinne einer Sensitivitätsanalyse in Abschnitt 5.2.5 präsentiert.

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Montelukast setzte sich demnach wie folgt zusammen:

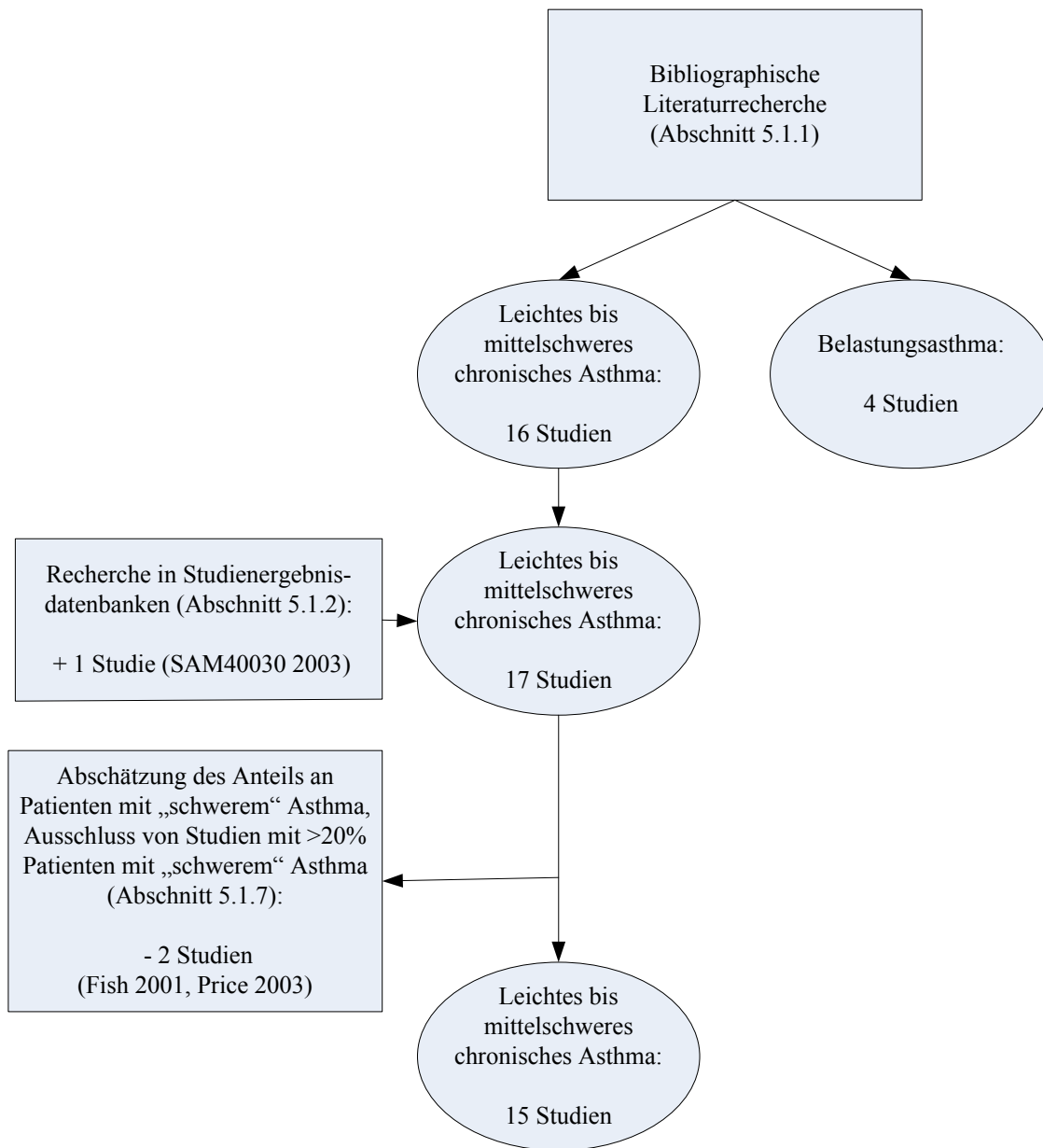


Abbildung 2: Studienpool der Nutzenbewertung von Montelukast

Im folgenden Bericht werden die Ergebnisse der Studien getrennt für die Indikationen leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma sowie Belastungsasthma dargestellt. Innerhalb einer Indikation werden zunächst die Daten für Heranwachsende und Erwachsene ( $\geq 15$  Jahre) gezeigt, dann die Ergebnisse für Kinder.

*Typen von Studiendesigns bei Studien zum leichten bis mittelgradigen chronischen Asthma*

In allen Studien zum leichten bis mittelgradigen chronischen Asthma wurde Montelukast als additive Therapie zu einer ICS Therapie untersucht (Einschlusskriterium). Bezüglich des Studiendesigns können drei Typen von Studien unterschieden werden, die die Untersuchung dreier verschiedener Fragestellungen erlauben.

- Placebokontrollierte Studien mit vergleichbarer, konstanter ICS Dosis in beiden Behandlungsgruppen

Dieses Design eignet sich für die Untersuchung der Frage, ob eine additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu einer ICS Monotherapie bei gleicher ICS Dosis zu einer verbesserten Kontrolle der Asthmasymptomatik führt. Diese Studien werden in der Regel mit Patienten durchgeführt, deren Asthma unter ICS Monotherapie unzureichend kontrolliert ist.

- Placebokontrollierte Studien, in denen die ICS Dosis in beiden Gruppen sukzessive verringert wird

Mit Hilfe dieses Designs lässt sich klären, ob eine additive Therapie mit Montelukast eine Verringerung der ICS Dosis bei Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle (definiert z.B. durch Symptom Scores, Gebrauch an kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten, Lungenfunktion) erlaubt. Diese Studien werden in der Regel mit Patienten durchgeführt, die unter der ICS Startdosis ausreichend kontrolliert sind. In diesen Studien wird die ICS Dosis nach einem festen Schema oder abhängig von der Asthmakontrolle variiert.

In den Studien, in denen die ICS Dosis nach einem festen Schema reduziert wird, zeigen die Zielgrößen, die die Asthmakontrolle beschreiben (z.B. Symptom Scores), in der Placebo/ICS Gruppe den Effekt der Dosisabsenkung der ICS an. In der Montelukast/ICS Gruppe kann überprüft werden, ob Montelukast den eventuell in der Placebo/ICS Gruppe auftretenden Verlust der Asthmakontrolle verhindern kann, ob also die additive Therapie mit Montelukast eine Verringerung der ICS Dosis bei unverändert guter Asthmakontrolle erlaubt. In diesen Studien erfolgt die Bewertung der untersuchten Therapiealternativen deshalb insbesondere über die Zielgrößen, die die Asthmakontrolle beschreiben.

In Studien, in denen die ICS Dosis abhängig von der Asthmakontrolle variiert wird, zeigen Zielgrößen, die die Asthmakontrolle beschreiben, nicht direkt den Effekt der Montelukast Therapie an, sondern dienen lediglich als Parameter für die mögliche Absenkung der ICS Dosis. Das Hauptziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verringerung der ICS Dosis. In diesen Studien erfolgt die Bewertung der Therapiealternativen also über die erreichte Verringerung der ICS Dosis.

- Aktivkontrollierte Studien mit vergleichbarer, konstanter ICS Dosis in beiden Behandlungsgruppen

Diese Studien ermöglichen den Vergleich von Montelukast mit anderen additiven Therapien. Auch für die aktivkontrollierten Studien sind Designs mit konstanter ICS Dosis und mit einer sukzessiven Verringerung der ICS Dosis denkbar. Die Recherche der vorliegenden Nutzenbewertung ergab allerdings ausschließlich Studien mit konstanter ICS Dosis in den Behandlungsgruppen. In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich bei den Vergleichspräparaten in allen Fällen um den lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) Salmeterol.

Die Ergebnisse zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma werden in den Tabellen und im Text gemäß der oben genannten Designtypen strukturiert. Dadurch sollen die Daten zu den 3 Fragestellungen

- additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie
- Verringerung der ICS Dosis durch Montelukast
- Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

übersichtlich präsentiert werden.

## 5.2 Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale

### 5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

#### 5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Tabellen 4 bis 9 zeigen die wichtigsten Aspekte des Studiendesigns, der antiasthmatischen Therapie und die Charakteristika der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien.

Die Recherche hat 13 Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen ( $\geq 15$  Jahre, 2 Studien  $\geq 14$  Jahre) und 2 Studien mit Kindern (6-14 Jahre) identifiziert. Für die Nutzenbewertung von Montelukast bei Kindern stehen damit nur sehr begrenzt Daten zur Verfügung.

#### *Studiendesign*

Die Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen waren in ihrer Mehrzahl randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien. Zwei der Studien (Riccioni 2002, Grosclaude 2003) hatten ein offenes Parallelgruppendesign, eine Studie (Riccioni 2005) wurde als einfach-blind bezeichnet. Worauf sich „einfach-blind“ bezog, war unklar (siehe Abschnitt 5.2.1.2). Die Studien von Riccioni 2002 und Riccioni 2005 werden in diesem Bericht in der Gruppe der placebokontrollierten Studien präsentiert, obwohl in diesen Studien kein Placebo verwendet wurde, weil in diesen Studien der Kombinationstherapie mit Montelukast und ICS eine ICS Monotherapie gegenübergestellt wird.

Generell wäre eine Verblindung der offenen bzw. einfach-blinden Studien möglich gewesen. Durch das offene Design ist eine Verzerrung der Ergebnisse möglich, so dass den Ergebnissen dieser Studien nicht der gleiche Stellenwert eingeräumt werden kann wie den Ergebnissen der doppelblinden Studien.

Von den 7 placebokontrollierten Studien wurde in 3 Studien Montelukast als additive Therapie bei konstanter ICS Dosis in beiden Behandlungsgruppen untersucht. In 4 Studien erfolgte eine Titration der ICS Dosis entweder nach einem festen Schema oder abhängig von der Kontrolle der Asthmasymptomatik. In den 6 aktivkontrollierten Studien handelte es sich bei dem aktiven Vergleichspräparat in allen Fällen um Salmeterol.

Alle Studien begannen mit einer Run-in Phase. Die Run-in Phasen wurden zum einen genutzt, um Baseline Daten zu erheben. Für Tagebuchdaten wie tägliche Symptom Scores wird in der Auswertung in der Regel auf eine definierte Zahl von Tagen vor der entsprechenden Studienvisite zugegriffen (z.B. auf die 7 Tage vor der Randomisierungsvisite für die Symptome zu Studienbeginn). In vielen Studien wurden die Patienten in den Run-in Phasen



außerdem auf die während der Behandlung mit Montelukast einzusetzenden ICS eingestellt (siehe Tabelle 6). Die Run-in Phasen dauerten zwischen 1 und 7 Wochen.

In den meisten Studien betrug die Behandlungsdauer 12 Wochen, in 3 Studien wurden die Patienten 16 Wochen behandelt und in einer 24 Wochen. Zwei der aktivkontrollierten Studien hatten eine Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Bei den Studien mit Kindern handelt es sich um eine kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie von 12 Wochen Dauer, die die additive Therapie mit Montelukast bei konstanter ICS Dosis untersucht und um eine placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie mit 2 Studienabschnitten, einer vierwöchigen additiven Therapie mit Montelukast bei konstanter ICS Dosis und einer 20-wöchigen Behandlungsphase, in der die ICS Dosis abhängig von der Asthmakontrolle titriert wurde. In die Nutzenbewertung ging aus dieser zweiten Studie nur die ICS Titrationsphase ein, weil nur diese Phase die prädefinierte minimale Behandlungsdauer von 12 Wochen erreichte. Beide Studien hatten zusätzlich eine Run-in Phase von 2 Wochen. In beiden Studien waren die Fallzahlen klein.

#### *Antiasthmatische Therapie*

In allen Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen wurde Montelukast in einer Dosierung von 10 mg pro Tag eingesetzt. In den Studien mit Kindern wurde eine Dosierung von 5 mg pro Tag verwendet.

In den placebokontrollierten Studien mit konstanter ICS Dosis bei Heranwachsenden und Erwachsenen wurden verschiedene ICS-Wirkstoffe in unterschiedlicher Dosierung eingesetzt. In den Studien von Laviolette 1999 und Riccioni 2002 erhielten alle Patienten die gleiche Dosierung des ICS, bei Vaquerizo 2003 konnte die Dosis von Budesonid zwischen 400 und 1600 µg pro Tag liegen, sollte aber während der Studie konstant bleiben. Die Patienten in den Studien von Laviolette 1999 und Vaquerizo 2003 erhielten bereits vor der Studie eine ICS Therapie, während bei Riccioni 2002 ausschließlich Patienten ohne vorherige antiasthmatische Dauertherapie eingeschlossen wurden.

In den placebokontrollierten Studien mit Reduktion der ICS Dosis wurde die ICS Dosis in 2 Studien (Kanniess 2002 und Riccioni 2005) nach festem Schema unabhängig von der Asthmakontrolle reduziert. In den Studien von Löfdahl 1999 und Tohda 2002 erfolgte die Titration des ICS dagegen abhängig von klinischen Scores, die die Asthmakontrolle abbildeten. In diesen Studien war bei unzureichender Asthmakontrolle auch eine Erhöhung der ICS Dosis möglich. Die Bedeutung dieser Unterschiede im Design der ICS Reduktionsstudien für die Interpretation der Ergebnisse dieser Studien wird in Kapitel 5.1.6 beschrieben. Während die ICS Ausgangsdosis bei Kanniess 2002 und Riccioni 2005 bei allen Patienten gleich war, wurden in die Studien von Löfdahl 1999 und Tohda 2002 Patienten mit unterschiedlichen ICS Ausgangsdosen eingeschlossen.

In den aktivkontrollierten Studien wurde - mit Ausnahme der Studie von Grosclaude 2003 - eine Therapie mit Montelukast und Fluticason einer Therapie mit Salmeterol und Fluticason gegenübergestellt. Dabei wurden innerhalb aller Studien in beiden Gruppen die gleichen Dosierungen der ICS eingesetzt. In der Studie von Grosclaude 2003 dagegen wurde in der Montelukast/ICS Gruppe ein anderes ICS als in der Salmeterol/ICS Gruppe eingesetzt. Ein Vergleich der beiden Gruppen ist trotzdem möglich, da die eingesetzten ICS in den vorliegenden Dosierungen als äquivalent angesehen werden können. In den Studien von Grosclaude 2003, Nelson 2000 und in SAM40030 wurde Salmeterol/Fluticason in einem fixen Kombinationspräparat verwendet. In allen aktivkontrollierten Studien waren die Patienten mit ICS vorbehandelt.

Bei Kindern wurden eine placebokontrollierte Studie mit konstanter ICS Dosis und eine placebokontrollierte Studie mit einer Phase mit konstanter ICS Dosis gefolgt von einer Phase mit Reduktion der ICS Dosis durchgeführt. Die Reduktion der ICS Dosis wurde abhängig von einem klinischen Score vorgenommen. Die Vorbehandlung in der Studie von Karaman 2004 ist unklar, in der Studie von Phipatanakul 2003 waren die Patienten mit ICS vorbehandelt.

In fast allen Studien konnten die Patienten kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten als Bedarfsmedikation einsetzen. Für die Studien von Riccioni 2002 und Bjermer 2003 war der Einsatz von Bedarfsmedikation unklar.

Die Änderungen der Zielparameter im Verlauf der Studie werden außer durch die Testinterventionen (Montelukast bzw. Kontrolle) auch durch die begleitende ICS Therapie sowie durch die Vorbehandlung der Patienten beeinflusst. Deshalb ist ein Vergleich zwischen den Studien nur unter Berücksichtigung der begleitenden ICS Therapie und Vorbehandlung möglich.

#### *Charakteristika der Studienpopulationen*

Innerhalb der einzelnen Studien waren die Behandlungsgruppen bezüglich demographischer Charakteristika und des Schweregrads bzw. der Dauer der asthmatischen Erkrankung vergleichbar.

In den placebokontrollierten Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen gab es zwischen den Studien leichte Unterschiede bezüglich der demographischen Faktoren. Außerdem war der Schweregrad des Asthmas, charakterisiert durch die Einsekundenkapazität, in der Studie von Laviolette 1999 im Mittel höher als in den anderen Studien. In den aktivkontrollierten Studien war die mittlere Einsekundenkapazität generell geringer als in den placebokontrollierten Studien. Innerhalb der aktivkontrollierten Studien waren die Patientenpopulationen bezüglich des Asthmaschweregrads und der demographischen Faktoren vergleichbar.

In den Studien mit Kindern betrug das mittlere Alter etwa 10 Jahre. In der Studie von Karaman 2004 wurden Kinder ab 8 Jahren, in der von Phipatanakul 2003 Kinder ab 6 Jahren behandelt. In die Studie von Karaman 2004 wurden Kinder mit leichterem Schweregrad und kürzerer Erkrankungsdauer eingeschlossen als in die Studie von Phipatanakul 2003.

Tabelle 4: Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Studiendesign</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien<sup>a</sup></b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 16 W	Gesamtzahl: 642 <sup>b</sup> 193 (ML/ICS) 200 (Plc/ICS)  + 2 weitere Gruppen	Afrika, Asien, Australien, Europa, Nordamerika; Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: FEV <sub>1</sub> und Asthma Symptom Score (Tag) andere Zielkriterien: Asthma Symptom Score (gesamt), nächtliches Erwachen, Asthma-Exazerbationen, Asthma-Attacken, Globalbeurteilung durch Patienten, unerwünschte Ereignisse
Riccioni 2002 <sup>c</sup>	RCT, offen, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 16 W	Gesamtzahl: 45 <sup>d</sup> 15 (ML/ICS) 15 (ICS)  + 1 weitere Gruppe	Italien (monozentrisch); Zeitraum 01/2000 bis 10/2000 (Rekrutierung)	primäres Zielkriterium: nicht eindeutig definiert andere Zielkriterien: asthmaspezifische Lebensqualität
Vaquerizo 2003	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 2 W Behandlung: 16 W	Gesamtzahl: 639 326 (ML/ICS) 313 (Plc/ICS)	Spanien (multizentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: Prozentsatz der Tage mit Exazerbationen andere Zielkriterien: asthmafremde Tage, asthmaspezifische Lebensqualität, Symptom Score, Globalbeurteilung durch Patienten, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Studiendesign</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien<sup>a</sup></b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Kanniess 2002	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 1-3 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 50 26 (ML/ICS) 24 (Plc/ICS)	Deutschland (monozentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Asthma Symptom Score tagsüber und nachts
Löfdahl 1999	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: max. 7 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 226 113 (ML/ICS) 113 (Plc/ICS)	Europa, Kanada, USA; Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: letzte tolerierbare ICS-Dosierung andere Zielkriterien: Prozentsatz der Patienten mit Verlust der Asthmakontrolle, mit kompletter Beendigung der ICS, mit Halbierung der ICS, ohne Reduzierung ICS
Riccioni 2005 <sup>e</sup>	RCT einfach-blind <sup>e</sup> , parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 45 22 (ML/ICS) 23 (ICS)	Italien (monozentrisch); Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: FEV <sub>1</sub> und PEF andere Zielkriterien: Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
Tohda 2002	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 24 W	Gesamtzahl: 191 93 (ML/ICS) 98 (Plc/ICS)	Japan (multizentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Änderung ICS Dosis, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Studiendesign</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien<sup>a</sup></b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 48 W	Gesamtzahl: 1490 747 (ML/ICS) 743 (Salm/ICS)	Durchführung in 37 Ländern (Europa, Südamerika, Afrika, Asien); 01/2000-12/2001	primäres Zielkriterium: % Patienten mit mindestens einer Exazerbation andere Zielkriterien: asthmabezogene Lebensqualität, nächtliches Erwachen, unerwünschte Ereignisse
Grosclaude 2003	RCT, offen, parallel	Run-in: 1-2 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 253 130 (ML/ICS) 123 (Salm/ICS)	Ort unklar; 04/2001 – 01/2002	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Asthma-Exazerbationen, symptomfreie Tage, asthmafremie Nächte, unerwünschte Ereignisse
Ilowite 2004	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 48 W	Gesamtzahl: 1473 743 (ML/ICS) 730 (Salm/ICS)	USA (multi- zentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: % Patienten mit mindestens einer Exazerbation andere Zielkriterien: asthmabezogene Lebensqualität, Tagessymptomatik, nächtliches Erwachen, unerwünschte Ereignisse
Nelson 2000	RCT, doppelblind, single-dummy, parallel	Run-in: 3 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 447 225 (ML/ICS) 222 (Salm/ICS)	USA (multi- zentrisch); 04/1999 – 01/2000	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Symptom Scores für Giemen, Brustenge, Atemnot, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Studiendesign</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien<sup>a</sup></b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Ringdal 2003	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up nach Behandlungsende: 2 W	Gesamtzahl: 806 401 (ML/ICS) 404 (Salm/ICS) 1 Patient ohne Behandlung	Durchführung in 19 Ländern (Europa, Afrika); 03/1999 – 05/2000	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Symptom Scores nachts und tags, Exazerbationen, Globalbeurteilung durch Patienten, unerwünschte Ereignisse
SAM40030 2003	RCT, doppelblind, single-dummy, parallel (explorative Studie)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 66 33 (ML/ICS) 33 (Salm/ICS)	Großbritannien, multizentrisch; 5/2001-8/2002	primäre Zielkriterien: primäre Entzündungsmarker (Zahl der Neutrophilen, Eosinophilen, Lymphozyten und Makrophagen im induzierten Sputum) andere Zielkriterien: Asthma Symptome
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele</p> <p>b: in der Studie wurden zusätzlich Patienten mit Montelukast- bzw. Placebo-Monotherapie beobachtet</p> <p>c: offene Studie ohne Placebo in der Kontrollgruppe, Präsentation in der Gruppe der placebokontrollierten Studien, da die ML/ICS Therapie mit einer ICS Monotherapie verglichen wird</p> <p>d: in der Studie gab es eine weitere Behandlungsgruppe (n=15 Patienten) mit Montelukast-Monotherapie</p> <p>e: unklar, worauf sich „einfach-blind“ bezieht; in der Publikation wurde nicht beschrieben, dass ein Placebo gegeben wurde, daher wahrscheinlich offen für die Patienten, Präsentation in der Gruppe der placebokontrollierten Studien, da die ML/ICS Therapie mit einer ICS Monotherapie verglichen wird</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ML: Montelukast; Plc: Placebo; PEF: Peak Expiratory Flow; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; Salm: Salmeterol; W: Wochen</p>					

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma – Übersicht (Studien mit Kindern)

<b>Kontrolle</b> Studie (ICS Dosis in der Studie)	<b>Studiendesign</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Zahl der randomisierten Patienten</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Relevante Zielkriterien<sup>a</sup></b>
<b>Placebokontrolliert</b>					
Karaman 2004 <sup>b</sup> (konstante ICS Dosis)	RCT, offen, parallel	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 63 <sup>c</sup> 21 (ML/ICS) 22 (ICS)  + 1 weitere Gruppe	Ort unklar; Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: nicht klar definiert andere Zielkriterien: Tagessymptomatik, nächtliches Erwachen, globale Beurteilung von Patient und Arzt, außerplanmäßige notfallmäßige Behandlung, unerwünschte Ereignisse
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis)	RCT, doppelblind, parallel, (Pilotstudie)	Run-in: 2 W  Behandlung mit konstanter ICS Dosis: 4 W (ML additiv) <sup>d</sup>  Behandlung mit angepasster/reduz. ICS Dosis: 20 W (ML additiv)	Gesamtzahl: 36 19 (ML/ICS) 17 (Plc/ICS)	USA (monozentrisch); Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: prozentuale Veränderung der ICS-Dosierung (im Vergleich zu Studienbeginn) andere Zielkriterien: Anzahl der Patienten, die bei Beobachtungsende keine ICS-Behandlung mehr benötigen
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele</p> <p>b: offene Studie ohne Placebo in der Kontrollgruppe</p> <p>c: in der Studie gab es eine weitere Behandlungsgruppe (N=20 Patienten) mit Montelukast-Monotherapie</p> <p>d: nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, Behandlungsdauer zu kurz</p> <p>ICS: Inhalative Kortikosteroide; ML: Montelukast; Plc: Placebo; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; W: Wochen</p>					



Tabelle 6: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999	ML 10 mg sid Beclomethason 200 µg bid	Placebo sid Beclomethason 200 µg bid	ICS (≥ 6 Wochen)	Placebo sid Beclomethason 200 µg bid	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Riccioni 2002	ML 10 mg sid Budesonid 400 µg bid	Budesonid 400 µg bid	keine; antiasthmatische Dauermedikation im Vorfeld galt als Ausschlusskriterium	n.g.	n.g.
Vaquerizo 2003	ML 10 mg sid Budesonid bid (400-1600 µg/d)	Placebo sid Budesonid bid (400-1600 µg/d)	ICS (≥ 8 Wochen) äquivalent zu 400-1600 µg/d Budesonid	400-1600 µg/d Budesonid	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Salbutamol)

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Kanniess 2002	ML 10 mg sid (abends)  W 1-6: ICS äquivalent zu 400 µg/d Beclomethason  W 7-12: ICS äquivalent zu 200 µg/d Beclomethason  <i>unklar, ob ICS-Gabe sid oder bid erfolgte</i>	Placebo sid (abends)  W 1-6: ICS äquivalent zu 400 µg/d Beclomethason,  W 7-12: ICS äquivalent zu 200 µg/d Beclomethason  <i>unklar, ob ICS-Gabe sid oder bid erfolgte</i>	ICS > 8 Wochen, äquivalent zu 800 µg/d Beclomethason	ICS äquivalent zu 800 µg/d Beclomethason	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Salbutamol)
Löfdahl 1999	ML 10 mg sid (abends) und Anpassung der ICS-Dosierung (unveränderte Dosis bzw. Erniedrigung oder Erhöhung der Dosis um etwa 25% abhängig von der Symptomatik) alle 2 Wochen in Klinik nach vorab festgelegten Kriterien	Placebo  ICS-Schema wie in ML-Gruppe	Unveränderte ICS-Dosierung über mind. 3 Wochen (500-3600 µg/d, verschiedene Präparate)	max. zweimalige Reduktion (je nach Symptomatik) der ICS-Dosierung (300-3000 µg/d, verschiedene Präparate)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Riccioni 2005	ML 10 mg sid Budesonid 400 µg bid  Halbierung der ICS-Dosierung nach 4, 8 und 12 W	Budesonid 400 µg bid  Halbierung der ICS-Dosierung nach 4, 8 und 12 W	Konstante Therapie (Dauer n.g.) mit Budesonid 400 µg bid	Budesonid 400 µg bid	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Tohda 2002	ML 10 mg sid und  W 0: Reduktion der ICS um 50% (in Bezug zur Run-in-Dosierung)  W 8: je nach Symptomen, PEFr und Beta-2-Rezeptoragonist-Gebrauch weitere 50% Reduktion oder Erhöhung  W 16: wie Woche 8; auf eine Erhöhung durfte keine Senkung folgen	Placebo sid  ICS-Reduktion: Schema wie in ML-Gruppe	ICS (800-1600 µg/d) Zeitdauer n.g.	Beclomethason 800-1600 µg/d	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjerner 2003	Montelukast 10 mg sid (abends) Salmeterol Placebo bid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid (abends) Salmeterol 50 µg bid Fluticason 100 µg bid	ICS äquivalent zu 200-1000 µg/d Beclomethason (≥8 W), kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Mittel ≥1 Hub / Tag)	Fluticason 100 µg bid ; in den letzten 2 Wochen bekamen die Patienten einfach-blind Placebo-Salmeterol und Placebo-Montelukast	Bedarfstherapie: unklar
Grosclaude 2003	Montelukast 10 mg (abends) Beclomethason 500 µg (bid)	Salmeterol 50 µg + Fluticason 250 µg bid (fixe Kombination)	ICS (äquivalent zu 1000 µg/d Beclomethason) seit mindestens 1 Monat	Behandlung vor Studieneintritt wurde weitergeführt	kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren
Ilowite 2004	Montelukast 10 mg sid Placebo-Salmeterol bid Fluticason 110 µg bid <sup>a</sup>	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 42 µg bid <sup>a</sup> Fluticason 110 µg bid <sup>a</sup>	ICS (≥ 8 Wochen)	Fluticason 110 µg bid W2-4 Run-in: zusätzlich Placebo (Montelukast + Salmeterol)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Nelson 2000	Montelukast 10 mg sid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 50 µg + Fluticason 100 µg bid (fixe Kombination)	ICS (≥ 30 Tage) BDP 252-420 µg/d, Budesonid 400 µg/d, Flunisolid 1000 µg/d, Fluticason 176-220 µg/d oder Triamcinolon 600-800 µg/d	Fluticason: 100 µg bid	Bedarfsmedikation: Albuterol (kurzwirksamer Beta-2-Rezeptoragonist)

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Ringdal 2003	Montelukast 10 mg sid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 50 µg + Fluticason 100 µg bid (fixe Kombination)	ICS ≥ 4 Wochen 400-1000 µg/d Beclomethason, Budesonid oder Flunisolid bzw. 200- 500 µg/d Fluticason	Fluticason: 100 µg bid	Bedarfsmedikation: Salbutamol; andere Asthmamedikamente (außer Steroiden oral, intravenös, intramuskulär) waren unter Beibehaltung einer konstanten Dosierung erlaubt
SAM 40030 2003	Montelukast 10 mg sid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 50 µg + Fluticason 100 µg bid (fixe Kombination)	Konstante tägliche ICS Dosis (bis 400 µg Beclomethason- Äquivalent) für 4 Wochen vor Studienbeginn	Weiterführung der Vorbehandlung	Bedarfsmedikation: Salbutamol
a: Dosis ex actuator bid: zweimal tägliche Gabe; ICS: inhalatives Kortikosteroid; ML: Montelukast; n.g.: nicht genannt; PEFr: Peak Expiratory Flow Rate; sid: einmal tägliche Gabe; W: Woche; /d: pro Tag					

Tabelle 7: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Kindern)

<b>Kontrolle</b> Studie (ICS Dosis in der Studie)	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Behandlung in der Run-in Phase</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Placebokontrolliert</b>					
Karaman 2004 (konstante ICS Dosis)	Montelukast 5 mg sid, Budesonid 400 µg bid	Budesonid 400 µg bid	n.g.	n.g.	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis in Studienabschnitt III)	Montelukast 5 mg sid, Konstante ICS Dosis (4 W): ICS aus Vorbe- handlung, Dosierung wie in Run-in Phase	Placebo-Montelukast sid Konstante ICS Dosis (4 W): ICS aus Vorbe- handlung, Dosierung wie in Run-in Phase	Konstante ICS ≥ 1 Monat, niedrige bis mäßige Dosierung	konstante ICS- Dosierung + Placebo- Montelukast	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten
	Angepasste ICS Dosis (20 W): ICS aus Vorbehandlung, Anpassung der Dosierung (± 25-50%) abhängig von prädefiniertem klinischem Score	Angepasste ICS Dosis (20 W): ICS aus Vorbehandlung, Anpassung der Dosierung (± 25-50%) abhängig von prädefiniertem klinischem Score			
bid: zweimal tägliche Gabe; ICS: inhalatives Kortikosteroid; n.g.: nicht genannt; sid: einmal tägliche Gabe; W: Wochen					

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Alter</b> <b>[Jahre]<sup>b</sup></b>	<b>Geschlecht</b> <b>m/w [%]</b>	<b>FEV<sub>1</sub> zu</b> <b>Studienbeginn<sup>b</sup></b> <b>[% Sollwert]</b>	<b>Dauer der</b> <b>Erkrankung<sup>b</sup></b> <b>[Jahre]</b>	<b>Studien-</b> <b>abbrucher</b> <b>N (%)</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>						
Laviolette 1999						
Montelukast/ICS	193	40 (15-76) <sup>c</sup>	56/44	72 (12)	19 (0,5-62) <sup>c</sup>	16 (8)
Placebo/ICS	200	39 (15-78) <sup>c</sup>	52/48	71 (12)	18 (0,5-59) <sup>c</sup>	22 (11)
Riccioni 2002						
Montelukast/ICS	15	28 (10)	33/67	99 (84-131) <sup>d</sup>	n.g.	n.g.
ICS	15	27 (12)	53/47	97 (76-123) <sup>d</sup>		
Vaquerizo 2003						
Montelukast/ICS	326	42 (15)	62/38	81 (19)	14 (11)	34 (10)
Placebo/ICS	313	44 (16)	61/39	81 (21)	14 (12)	32 (10)
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>						
Kanniess 2002						
Montelukast/ICS	26	38 (12) <sup>e</sup>	50/50	95 (2) <sup>e</sup>	n.g.	3 (12)
Placebo/ICS	24	43 (11) <sup>e</sup>	46/54	92 (2) <sup>e</sup>		2 (8)
Löfdahl 1999						
Montelukast/ICS	113	40 (17-70) <sup>d</sup>	42/58	85 (11)	18 (13)	18 (16)
Placebo/ICS	113	41 (16-68) <sup>d</sup>	54/46	82 (13)	19 (14)	31 (27)
Riccioni 2005						
Montelukast/ICS	20 <sup>f</sup>	39 (15)	45/55	91 (14)	n.g.	2 (9) <sup>g</sup>
ICS	20 <sup>f</sup>	38 (13)	50/50	91 (10)		3 (13) <sup>g</sup>
Tohda 2002						
Montelukast/ICS	84	N/% <sup>h</sup> ML/ICS	58/42	87 (18)	N/% ML/ICS	5 (6) <sup>i</sup>
Placebo/ICS	84	<60: 56/67 >60: 28/33 Plc/ICS <60: 47/56 >60: 37/44	58/42	86 (25)	<10: 57/68 ≥10: 27/32 Plc/ICS <10: 56/67 ≥10: 28/33	6 (7) <sup>i</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Alter</b> <b>[Jahre]<sup>b</sup></b>	<b>Geschlecht</b> <b>m/w [%]</b>	<b>FEV<sub>1</sub> zu</b> <b>Studienbeginn<sup>b</sup></b> <b>[% Sollwert]</b>	<b>Dauer der</b> <b>Erkrankung<sup>b</sup></b> <b>[Jahre]</b>	<b>Studien-</b> <b>abbrecher</b> <b>N (%)</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>						
Bjermer 2003						
Montelukast/ICS	747	41 (14)	45/55	71 (13)	n.g.	125 (17)
Salmeterol/ICS	743	41 (14)	45/55	73 (14)		110 (15)
Grosclaude 2003						
Montelukast/ICS	127	45	39/61	n.g.	ML/ICS (%) <10 Jahre: 33	16 (13)
Salmeterol/ICS	119	43	39/61		≥10 Jahre: 66	7 (6)
					Salm/ICS (%) <10 Jahre: 44	
					≥10 Jahre: 56	
Ilowite 2004						
Montelukast/ICS	743	39 (14-73) <sup>d</sup>	41/59	74 (12)	n.g.	128 (17) <sup>j</sup>
Salmeterol/ICS	730	38 (15-70) <sup>d</sup>	38/63	74 (12)		113 (16) <sup>j</sup>
Nelson 2000						
Montelukast/ICS	225	43 (14)	40/60	71 (0,5)	n.g.	29 (13)
Salmeterol/ICS	222	40 (14)	39/61	70 (0,5)		24 (11)
Ringdal 2003						
Montelukast/ICS	369 <sup>k</sup>	43 (14-79) <sup>d</sup>	45/55	74 (16)	n.g.	37 (10)
Salmeterol/ICS	356 <sup>k</sup>	43 (15-75) <sup>d</sup>	46/54	76 (15)		19 (5)
SAM40030 2003						
Montelukast/ICS	33	34 (8)	58/42	76 (7)	18 (10)	4 (12)
Salmeterol/ICS	33	36 (8)	45/55	75 (9)	21 (13)	9 (27)
<p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung  b: wenn nichts anderes genannt als Mittelwert (Standardabweichung), gegebenenfalls gerundet  c: Median (Spannweite)  d: Mittelwert (Spannweite)  e: Mittelwert (Standardfehler)  f: Ergebnisse für Patienten, die die Studie abgeschlossen haben (randomisierte Patienten: 45)  g: Prozentsatz bezogen auf randomisierte Patienten (Montelukast/ICS: 22; ICS: 23)  h: in den Altersstrata in der Publikation fehlt das Alter 60 Jahre  i: Studienabbrecher in der Population zur Auswertung der Wirksamkeit  j: zusätzlich wurde für 85 Patienten in der ML/ICS Gruppe und 84 Patienten in der Salm/ICS Gruppe die Studie wegen „Überrekrutierung“ vorzeitig beendet  k: in dieser Studie wurden 806 Pat. randomisiert, 805 erhielten Studienmedikation, 81 von 806 Patienten wurden nach Randomisierung wegen Verletzung der Randomisierungskriterien nicht in die Efficacy-Analyse (n=725), sondern nur in die Safety-Analyse (n=805; ML+ICS: 401/ Salm+ICS: 404) eingeschlossen. Die Baseline-Charakteristika wurden mit n=725 berechnet.  FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; m: männlich; ML: Montelukast; N: Zahl der Patienten; n.g.: nicht genannt; Plc: Placebo; Salm: Salmeterol; w: weiblich</p>						



Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Kindern)

<b>Kontrolle</b> Studie (ICS Dosis in der Studie)	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Alter</b> [Jahre] <sup>b</sup>	<b>Geschlecht</b> m/w [%]	<b>FEV<sub>1</sub> zu</b> <b>Studienbeginn<sup>b</sup></b> [% Sollwert]	<b>Dauer der</b> <b>Erkrankung<sup>b</sup></b> [Jahre]	<b>Studien-</b> <b>abbrecher</b> <b>N (%)</b>
<b>Placebokontrolliert</b>						
Karaman 2004 (konstante ICS Dosis)						
Montelukast/ICS	21	9,7 (2,0)	67/33	96 (12)	2,3 (1,7)	3 (14)
ICS	22	9,6 (1,8)	55/45	87 (10)	2,4 (1,3)	2 (9)
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis)						
Montelukast/ICS	19	10,7 (2,1)	47/53	80 (12)	8 (3,2)	0
Placebo/ICS	17	9,5 (2,2)	41/59	85 (13)	7 (3,2)	0
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Mittelwert (Standardabweichung), gegebenenfalls gerundet FEV <sub>1</sub> : Einsekundenkapazität; m: männlich; N: Zahl der Patienten; w: weiblich						

### 5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabellen 10 und 11 fassen Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen. Im Vergleich zum Vorbericht wurde die Tabelle um Informationen, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von MSD zur Verfügung gestellt wurden, ergänzt.

Die Randomisierung und die Verdeckung der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (Allocation Concealment) waren in etwa der Hälfte der Publikationen unzureichend beschrieben und blieben damit unklar.

Bis auf 3 Ausnahmen waren die Studien doppelblind. In den aktivkontrollierten Studien, in denen die Gabe einer Tablette (Montelukast) mit einem inhalativen Präparat (Salmeterol) verglichen wurde, wurde die double-dummy Technik eingesetzt. In 3 Studien wurde das Salmeterol in einer Fixkombination mit dem ICS gegeben, so dass keine Placebo-Inhalation in der Montelukast/ICS Gruppe notwendig war.

Die fehlende Verblindung in den Studien von Riccioni 2002 und Grosclaude 2003 bzw. das einfach-blinde Design der Studie von Riccioni 2005 muss als grober Mangel angesehen werden. In der Publikation von Riccioni 2005 wird zudem die einfache Verblindung unzureichend beschrieben. In der Studie wurde kein Placebo gegeben, d.h. die Patienten waren nicht verblindet. Worauf sich die Einfach-Verblindung bezieht, blieb aus der Publikation unklar.

Die Resultate vieler in Asthmastudien erhobener Zielgrößen sind anfällig für eine subjektive gewollte oder ungewollte Beeinflussung. So kann z.B. die Dokumentation von Asthmasymptomen in Patiententagebüchern, der Gebrauch an Bedarfsmedikation und die Dokumentation von gesundheitsbezogener Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen, bei Kenntnis der Behandlung durch eine Erwartungshaltung der Patienten, gelenkt werden. Auch die Definitionen von Asthma-Exazerbationen enthalten Komponenten, die es erlauben, die Rate von Exazerbationen gewollt oder ungewollt zu beeinflussen. Anfällig für eine Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung sind auch unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse offener Studien haben deshalb eine geringere Validität als die doppelblinder Untersuchungen.

Die Fallzahlplanung war nur für 6 der 15 Studien vollständig beschrieben. Bei 2 Studien (SAM40030 2003 und Phipatanakul 2003) handelte es sich um eine explorative Studie bzw. um eine Pilotstudie, so dass die fehlende Fallzahlplanung nicht den gleichen Stellenwert hat wie bei konfirmatorischen Studien.

Ein wesentliches Problem in vielen Publikationen war die unzureichende Darstellung des Umgangs mit Studienabbrechern und den damit fehlenden Daten bzw. die inadäquate Berücksichtigung der Abbrecher in den Auswertungen (inadäquate Intention-to-treat (ITT) Auswertung). Deshalb war für viele Studien eine Verzerrung der Ergebnisse durch Studienabbrecher oder fehlende Daten nicht auszuschließen.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität etwa der Hälfte der Studien mit groben Mängeln behaftet. Die Gründe für die Beurteilung der einzelnen Studien können den Fußnoten zu den Tabellen entnommen werden.

Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Randomisierung / Concealment</b> adäquat	<b>Verblindung<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahl- planung<sup>b</sup></b>	<b>Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt</b>	<b>ITT Analyse adäquat</b>	<b>Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation</b>	<b>Studien- und Publikations- qualität<sup>c</sup></b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>							
Laviolette 1999	ja / ja	ja	unvollständig	ja / ja	unklar <sup>d</sup>	nein	grobe Mängel <sup>e</sup>
Riccioni 2002	unklar / unklar	nein	n.g.	nein / nein	ja	nein	grobe Mängel <sup>f</sup>
Vaquerizo 2003	ja / ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>							
Kanniess 2002	unklar / unklar	ja	unvollständig	ja / ja	ja	nein	grobe Mängel <sup>g</sup>
Löfdahl 1999	ja / ja	ja	unvollständig	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Riccioni 2005	unklar / unklar	unklar <sup>h</sup>	nein	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel <sup>i</sup>
Tohda 2002	unklar / unklar	ja	adäquat	ja / nein	nein	nein	grobe Mängel <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Randomisierung / Concealment</b> adäquat	<b>Verblindung<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahl- planung<sup>b</sup></b>	<b>Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt</b>	<b>ITT Analyse adäquat</b>	<b>Relevante Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation</b>	<b>Studien- und Publikations- qualität<sup>c</sup></b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>							
Bjermer 2003	ja / ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	keine Mängel <sup>k</sup>
Grosclaude 2003	unklar / unklar	nein	n.g.	ja / unzureichend	nein	nein	grobe Mängel <sup>l</sup>
Ilowite 2004	ja / unklar	ja	adäquat	ja / ja	nein <sup>m</sup>	ja <sup>n</sup>	leichte Mängel <sup>k</sup>
Nelson 2000	ja / ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Ringdal 2003	ja / unklar	ja	adäquat	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel <sup>o</sup>
SAM40030 2003	ja / ja	ja	nein <sup>p</sup>	ja/ ja	ja	nein	keine Mängel <sup>q</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Endpunkterhebung  
b: unvollständige Fallzahlplanung: Angaben unzureichend; Angaben zur angenommenen Standardabweichung fehlen  
c: Definition: *keine Mängel*: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d.h. unwesentliche Mängel; *leichte Mängel*: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage nicht in Frage zu stellen; *grobe Mängel*: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen  
d: 5 bzw. 6 Patienten sind aufgrund fehlender Daten aus der Analyse des Symptom Scores bzw. FEV<sub>1</sub> ausgeschlossen, die Zuordnung dieser Patienten zu den Behandlungsgruppen ist unklar; Ergebnis für Symptom Score nur knapp signifikant, fehlende Daten haben ggf. Einfluss auf das Studienergebnis  
e: grobe Mängel wegen fehlender Adjustierung bei zwei primären Zielkriterien und wegen unklarer Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten in der Analyse der primären Zielparameter  
f: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung, fehlender Definition eines primären Zielparameters, fehlender Fallzahlplanung und fehlender Information zu unerwünschten Ereignissen  
g: grobe Mängel wegen fehlender Definition des primären Zielparameters  
h: die Studie wird als einfach-blind bezeichnet, es gibt keine Angabe zur Placebogabe, unklar, ob die Verblindung sich auf den Prüfarzt bezieht  
i: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung der Patienten und fehlender Definition eines primären Zielparameters  
j: grobe Mängel wegen inadäquater ITT Definition und wegen unzureichender Definition des primären Zielparameters  
k: in der Publikation war der Umgang mit Studienabbruchern und der Verlauf des Studienabbruchs in den Behandlungsgruppen unzureichend dargestellt, nach Ergänzung der Informationen zur Studie durch den Studienbericht des Herstellers konnten die offenen Fragen geklärt werden  
l: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung  
m: 21 Patienten (Montelukast/ICS Gruppe: 9; Salmeterol/ICS Gruppe: 12), die randomisiert wurden, aber keine Tagebuchdaten unter Behandlung hatten, wurden aus der ITT Auswertung ausgeschlossen  
n: die Zahl der Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier Analyse der Exazerbationen ist aus der Publikation nicht nachvollziehbar, die offene Frage zur Auswertung wurden jedoch durch den Studienbericht des Herstellers geklärt  
o: grobe Mängel wegen Ausschluss von Protokollverletzern aus der ITT Analyse  
p: explorative Studie ohne Fallzahlschätzung  
q: explorative Studie, deshalb fehlende Fallzahlschätzung und fehlende Adjustierung bei multiplen primären Endpunkten kein methodischer Mangel  
ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT: intention-to-treat; n.g.: nicht genannt

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Kindern)

<b>Kontrolle</b> Studie (ICS Dosis in der Studie)	<b>Randomisierung / Concealment adäquat</b>	<b>Verblindung<sup>a</sup></b>	<b>Fallzahl- planung</b>	<b>Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt</b>	<b>ITT Analyse adäquat</b>	<b>Relevante Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation</b>	<b>Studien- und Publikations- qualität<sup>b</sup></b>
<b>Placebokontrolliert</b>							
Karaman 2004 (konstante ICS Dosis)	unklar / unklar	nein	nein	ja /ja	unklar <sup>c</sup>	nein	grobe Mängel <sup>d</sup>
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis)	ja / unklar	ja	nein (Pilotstudie)	keine Abbrecher	ja <sup>e</sup>	nein	leichte Mängel
<p>a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Endpunkterhebung                      b: 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                      c: in der Publikation fehlt eine Angabe über die Auswertungsstrategie und es ist nicht zu entnehmen, wie viele Patienten tatsächlich ausgewertet wurden                      d: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung, fehlender Definition eines primären Zielparameters und fehlender Angabe der Auswertungsstrategie                      e: ITT adäquat durchgeführt bis auf fehlende FEV<sub>1</sub>-Werte von 3 Patienten, die nicht ersetzt wurden                      ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT: intention-to-treat</p>							

## 5.2.2 Ergebnisse zu Therapiezielen (Heranwachsende und Erwachsene)

### 5.2.2.1 Asthmasymptomatik

Der Einfluss der Interventionen auf die Asthmasymptomatik wurde mit Hilfe folgender Zielgrößen charakterisiert:

- Asthma Symptom Score
- symptomfreie Tage und Nächte
- nächtliches Erwachen

Diese Zielgrößen wurden nicht konsistent in allen Studien erhoben. Die folgenden Tabellen zeigen die jeweils für die einzelnen Zielgrößen verfügbaren Daten. Soweit möglich und sinnvoll, wurde die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien durch Meta-Analysen ergänzt.

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse für den Asthma Symptom Score dar. In den einzelnen Studien wurden unterschiedliche Skalen zur Messung der Asthmasymptomatik verwendet. Deshalb können die absoluten Effektgrößen nicht zwischen den einzelnen Studien verglichen werden. Für alle verwendeten Skalen gilt jedoch, dass kleine Werte eine leichte Symptomatik und große Werte eine schwere Symptomatik anzeigen. Entsprechend bedeutet eine negative Änderung der Scores eine Verbesserung und eine positive Veränderung eine Verschlechterung der Symptomatik.

Tabelle 12: Asthma Symptom Score<sup>a</sup> (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

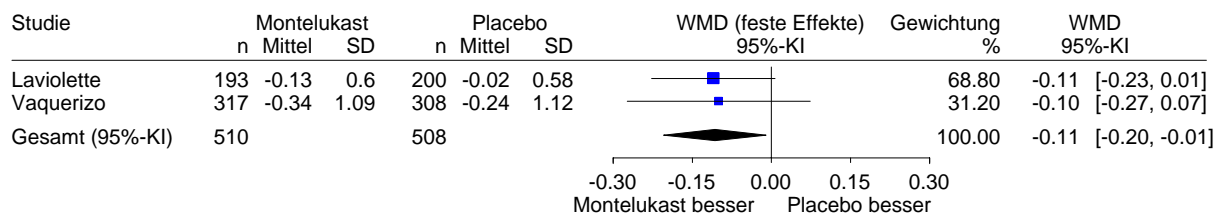
<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>N<sup>b</sup></b>	<b>Studien- beginn</b>	<b>Änderung verglichen zu Studienbeginn</b>	<b>Gruppenunter- schied</b> [95% KI]	<b>p-Wert</b> <b>Gruppen- unterschied</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999 <sup>c</sup>					
Montelukast/ICS	193 <sup>d</sup>	2,2 (0,8)	-0,13 [-0,22; -0,05]	n.g.	0,041
Placebo/ICS	200 <sup>d</sup>	2,2 (0,8)	-0,02 [-0,10; 0,06]		
Vaquerizo 2003 <sup>e</sup>					
Montelukast/ICS	317	2,2 (0,8)	-0,34 [-0,46; -0,22]	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,07
Placebo/ICS	308	2,3 (0,8)	-0,24 [-0,37; -0,12]		
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Kanniess 2002 <sup>e</sup>					
<i>Symptom Score Tag</i>					
Montelukast/ICS	26	n.g.	-0,18 (0,11)	n.g.	n.g.
Placebo/ICS	24		0,18 (0,15)		
<i>Symptom Score Nacht</i>					
Montelukast/ICS	26	n.g.	0,07 (0,07)	n.g.	n.g.
Placebo/ICS	24		0,15 (0,06)		
Löfdahl 1999 <sup>f</sup>					
Montelukast/ICS	112	1,29 (0,7)	0,07	„kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen“ (p-Wert nicht genannt)	
Placebo/ICS	113	1,38 (0,8)	0,12		
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Ilowite 2004 <sup>g</sup>					
Montelukast/ICS	734	2,28 (0,89)	-0,48 (0,03)	0,18 [0,10; 0,26]	n.g.
Salmeterol/ICS	718	2,28 (0,88)	-0,66 (0,03)		
Nelson 2000 <sup>h</sup>					
Montelukast/ICS	225	1,33 (0,06)	-0,41 (0,03)	n.g.	0,199
Salmeterol/ICS	222	1,36 (0,06)	-0,49 (0,04)		
<p>a: verschiedene Skalen, kleine Werte: leichte Symptomatik, große Werte: schwere Symptomatik, negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik, positive Änderung im Lauf der Studie: Verschlechterung der Symptomatik</p> <p>b: Zahl der Patienten in der Auswertung</p> <p>c: Symptom Score (Tag) mit Skala von 0 bis 6, Studienbeginn: Mittelwert (SD), Änderung: adjustierter Mittelwert [95% KI]</p> <p>d: randomisierte Patienten, aus der Auswertung wurden 5 Patienten ausgeschlossen, diese Patienten können auf Basis der Publikation nicht den Behandlungsgruppen zugeordnet werden</p> <p>e: Symptom Score mit Skala von 0 – 4 für Tag und Nacht, Mittelwert (SE)</p> <p>f: Symptom Score (Tag) mit Skala von 0-6, Änderung unter letzter tolerierter Dosis (Lokationsmaß unklar)</p> <p>g: Symptom Score (Tag), Mittelwert (laut Publikation SD, vermutlich SE); mittlere Änderung während W 0-48</p> <p>h: Symptom Score (Tag) mit Skala von 0-5, Mittelwert (SD), mittlere adjustierte Änderung während W 1-12 (vermutlich SE)</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten, n.g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, W: Woche</p>					



*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

In beiden placebokontrollierten Studien führte die additive Therapie mit Montelukast zu einer geringfügig stärkeren Verbesserung der Asthmasymptomatik als die Therapie mit ICS allein. Der Gruppenunterschied erreichte bei Laviolette 1999 statistische Signifikanz, bei Vaquerizo 2003 nicht. Die folgende Abbildung zeigt eine Meta-Analyse der Ergebnisse der beiden Studien.

Asthma Symptom Score  
Vergleich von Mittelwerten  
Distanzmaß: WMD



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.925$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.16 ( $p=0.030$ )

Abbildung 3: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Asthma Symptom Score, Änderung des Scores am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn, 16-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalative Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung; WMD: weighted mean difference

Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Montelukast. Die klinische Relevanz der beobachteten Effektgröße ist unklar.

*Verringerung der ICS Dosis durch Montelukast*

In der Studie von Kanness 2002 wurde die ICS Dosis einem festen Schema folgend abgesenkt. In diesem Design beschreibt der Symptom Score den Effekt des Therapieregimes auf die Symptomatik (siehe Kapitel 5.1.6).

Der Symptom Score für den Tag zeigte trotz Absenkung der ICS Dosis eine Verbesserung der Symptomatik unter Montelukast/ICS an, unter ICS Monotherapie führte die Dosisverringerng zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Der Symptom Score für die Nacht nahm in beiden Gruppen zu, der Anstieg unter ICS Monotherapie war geringfügig größer als unter Montelukast/ICS Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verringerung der ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe geringfügig besser toleriert wurde als in der Placebo/ICS Gruppe. Auch hier ist die klinische Relevanz der Unterschiede auf der

Symptomskala zu diskutieren (Unterschied zu Placebo 0,36 für Symptome am Tag und 0,08 für Symptome in der Nacht bei Verwendung einer Skala von 0-4).

In der Studie von Löfdahl 1999 wurde die ICS Dosis abhängig von der erreichten Asthmakontrolle variiert. Dabei wurde u.a. der Symptom Score als Maß für die Asthmakontrolle verwendet. Die ICS Dosis konnte nur verringert werden, wenn der Symptom Score in gewissem Rahmen stabil blieb (Änderung  $\leq 20\%$  der Werts zu Studienbeginn). In diesem Design ist der Symptom Score nicht geeignet, den Effekt der Montelukast Therapie zu beschreiben. Er dient lediglich der Überprüfung, ob die kontrollierte Absenkung der ICS Dosis nicht doch zu einer Verschlechterung der Erkrankung führte.

Die Arbeit von Löfdahl 1999 zeigt eine geringe Zunahme des Symptom Scores (d.h. eine Verschlechterung der Symptomatik) unter der letzten tolerierten ICS Dosis in beiden Gruppen. Diese Verschlechterung war in der ICS Monotherapie Gruppe geringfügig größer als in der Montelukast/ICS Gruppe. In der Montelukast/ICS Gruppe war die letzte tolerierte ICS Dosis (Mittelwert 526  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) kleiner als in der ICS Monotherapie Gruppe (Mittelwert 727  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , siehe Kapitel 5.2.2.4). Das Ergebnis des Symptom Scores zeigt, dass dieser Unterschied nicht zu einer schlechteren Kontrolle der Asthmasymptome in der Montelukast/ICS Gruppe geführt hat.

#### *Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

In der Studie von Ilowite 2004 verringerte sich der Symptom Score in der Salmeterol/ICS Gruppe statistisch signifikant stärker als in der Montelukast/ICS Gruppe, d.h. die additive Therapie mit Salmeterol war der additiven Therapie mit Montelukast überlegen. Die klinische Relevanz des Unterschieds (0,18 Punkte, verwendete Skala unklar) bleibt zu diskutieren.

Die Studie von Nelson 2000 zeigte dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Montelukast und Salmeterol.

Tabelle 13 zeigt die Daten zu symptomfreien Tagen und Nächten.

Tabelle 13: Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N, Studiendauer	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>	
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>			
Vaquerizo 2003 N = 639 16 W	asthmafreie Tage während der Behandlung <sup>a</sup> (%), Median [95% KI]	ML/ICS: 66,1 % [57,4; 73,8] Plc/ICS: 42,3 % [32,7; 51,2] Gruppenunterschied: 23,8 % [10,9; 41,2], p = 0,001  RR für nicht asthmafreien Tag in der Montelukast Gruppe: 0,82 [0,81; 0,83]  RRR für nicht asthmafreien Tag in der Montelukast Gruppe: 18% [16,8; 19,2]  Notwendige Behandlungstage pro zusätzlichem asthmafreien Tag <sup>b</sup> : 10	
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>			
Grosclaude 2003 N = 253 12 W	symptomfreie Tage und asthmafreie Nächte (%) Lokationsmaß unklar	<i>Symptomfreie Tage</i>	
		Studienbeginn	Woche 1-12
		ML/ICS	38,7 %
		Salm/ICS	72,9 %
			81,7 %
	<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,66, p = 0,005</i>	
		<i>asthmafreie Nächte</i>	
		Studienbeginn	Woche 1-12
		ML/ICS	64,9 %
		Salm/ICS	86,6 %
			92,7 %
	<i>Gruppenunterschied für asthmafreie Nächte W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,96, p = 0,001</i>	
Ilowite 2004 N = 1473 48 W	symptomfreie Tage pro Woche, Mittelwert (SD) Gruppenunterschied am Studienende: ML – Salm [95% KI]	Studienbeginn	Änderung in Woche 0-48
		ML/ICS	1,98 (2,32)
		Salm/ICS	+ 1,15 (0,08)
			+ 1,69 (0,08)
		Gruppenunterschied: -0,54 [-0,76; -0,32]	

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N), Studiendauer	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>	
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>			
Nelson 2000 (Daten aus Studienregisterbericht SAS40018 und Studienbericht) N = 447 12 W	symptomfreie Tage (%), Mittelwert (SE)	<i>Symptomfreie Tage</i>	
		Studienbeginn	Änderung in Woche 1-12
	ML/ICS	10,1 % (1,4)	+ 17,3 % (1,8)
	Salm/ICS	10,1 % (1,5)	+ 20,9 % (2,1)
	Gruppenunterschied für Änderung in W1-12	p = 0,759	
Ringdal 2003 N = 806 12 W	symptomfreie Tage und Nächte (%), Median	<i>Symptomfreie Tage</i>	
		Studienbeginn	Woche 1-12
	ML/ICS	7,0 %	38,5 %
	Salm/ICS	7,1 %	50,0 %
	Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12	Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,32 [1,05; 1,65]; p = 0,017	
		<i>Symptomfreie Nächte</i>	
		Studienbeginn	Woche 1-12
	ML/ICS	30,3 %	71,4 %
	Salm/ICS	32,1 %	78,6 %
	Gruppenunterschied für symptomfreie Nächte W1-12	Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,28 [1,02; 1,61]; p = 0,033	

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N), Studiendauer	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
SAM40030 2003 N=66 12 W	symptomfreie Tage und Nächte (%), Median	<i>Symptomfreie Tage</i>
		Änderung am Studienbeginn      Studienende
	ML/ICS	28,6 %      19,0 %
	Salm/ICS	14,3 %      33,3 %
	Gruppenunterschied der Änderung, Median (%), [95 % KI], p-Wert <sup>c</sup>	Gruppenunterschied: 13,2 [-1,9; 32,9], p=0,064
		<i>Symptomfreie Nächte</i>
		Änderung am Studienbeginn      Studienende
	ML/ICS	57,1 %      5,9 %
	Salm/ICS	52,3 %      12,5 %
	Gruppenunterschied der Änderung, Median (%), [95 % KI], p-Wert	Gruppenunterschied: 13,3 [-1,5; 34,5], p=0,055
<p>a: Definition asthmafreier Tag: kein nächtliches Erwachen und Verwendung von <math>\leq 2</math> Hüben Beta-Agonist und kein Gebrauch oraler Kortikosteroide und keine ungeplante ärztliche Behandlung wegen Asthma; Prozentsatz errechnet auf Basis aller Follow-up Tage pro Gruppe</p> <p>b: Zahl der Tage mit Montelukastbehandlung, die notwendig sind, um einen zusätzlichen Tag ohne Symptome zu erreichen (der Wert wird in der Publikation als NNT bezeichnet)</p> <p>c: p-Wert adjustiert bezüglich Werten zu Studienbeginn</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: randomisierte Patienten, NNT: Number needed to treat, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, RRR: Relative Risiko Reduktion, Salm: Salmeterol, SD: Standardabweichung, W: Wochen</p>		

*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

Die additive Therapie mit Montelukast führte in der Studie von Vaquerizo 2003 zu einem statistisch signifikant größeren Anteil symptomfreier Tage als die ICS Monotherapie. In dieser Studie waren 10 Behandlungstage mit Montelukast notwendig, um einen zusätzlichen symptomfreien Tag zu erreichen.

*Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

In allen aktivkontrollierten Studien war der Anteil symptomfreier Tage bzw. die Zunahme symptomfreier Tage in der Salmeterol/ICS Gruppe größer als in der Montelukast/ICS Gruppe. Dieser Unterschied zugunsten von Salmeterol war bei Grosclaude 2003, Ilowite 2004 und

Ringdal 2003 statistisch signifikant. In der Studie SAM40030 2003 war der Anteil symptomfreier Tage zu Studienbeginn in den Behandlungsgruppen nicht vergleichbar. Berücksichtigt man die Werte zu Studienbeginn, ergibt die berichtete Änderung am Studienende einen vergleichbaren Anteil symptomfreier Tage in beiden Gruppen.

In den Studien von Grosclaude 2003 und Ringdal 2003 war auch der Anteil asthmafrier Nächte in der Salmeterol/ICS Gruppe statistisch signifikant größer als in der Montelukast/ICS Gruppe. In der Studie SAM40030 war die Zunahme symptomfreier Nächte unter Salmeterol/ICS numerisch größer als unter Montelukast/ICS, der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Die folgende Tabelle fasst die Daten zur Zielgröße nächtliches Erwachen zusammen.

Tabelle 14: Nächtliches Erwachen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

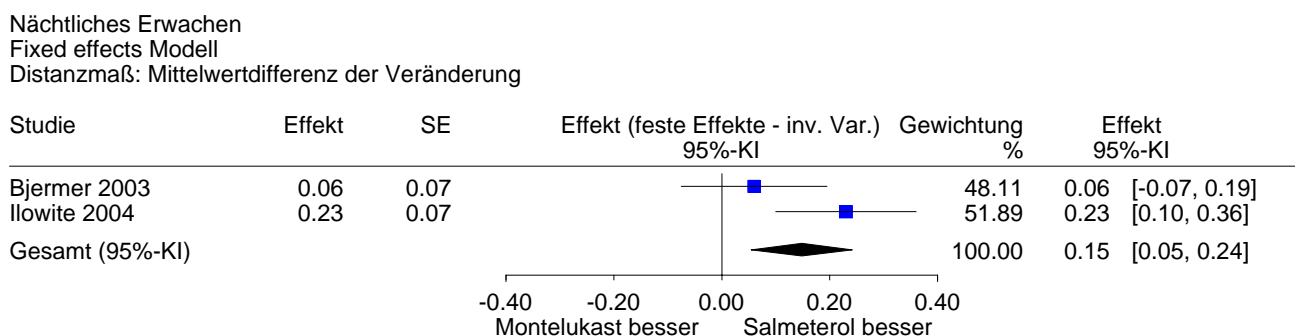
<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>N</b>	<b>Studien- beginn</b>	<b>Änderung verglichen zu Studienbeginn</b>	<b>Gruppenunter- schied</b> <b>[95% KI]</b>	<b>p-Wert</b> <b>Gruppen- unterschied</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999 <sup>a</sup>					
Montelukast/ICS	85	n.g.	-1,04 [-1,42; -0,67]	n.g.	0,010 <sup>b</sup>
Placebo/ICS	84		-0,45 [-0,85; -0,05]		
Vaquerizo 2003			<i>Patienten mit nächtlichem Erwachen während der Studie</i>		
Montelukast/ICS	317	n.g.	25,6 % [19,3; 31,9] <sup>c</sup>	6,6 % [1,9; 13,7]	0,01
Placebo/ICS	308		32,2 % [25,9; 38,5] <sup>c</sup>		
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003 <sup>d</sup>					
Montelukast/ICS	731 <sup>e</sup>	2,6 (2,4)	-1,68 (0,06)	0,06	n.g.
Salmeterol/ICS	724 <sup>e</sup>	2,5 (2,4)	-1,74 (0,06)	[-0,07; 0,20] <sup>e</sup>	
Ilowite 2004 <sup>d</sup>					
Montelukast/ICS	727 <sup>e</sup>	1,80 (2,19)	-0,79 (0,05)	0,23	n.g.
Salmeterol/ICS	709 <sup>e</sup>	1,94 (2,24)	-1,02 (0,05)	[0,10; 0,36]	
<p>a: Nächte mit Erwachen pro Woche während der Studiendauer, nur für Patienten mit nächtlichem Erwachen (Montelukast/ICS: N = 85, Placebo/ICS: N = 74), adjustierter Mittelwert [95% KI]</p> <p>b: im Text wird abweichend vom Wert in der Ergebnistabelle ein p-Wert von 0,027 genannt</p> <p>c: Patienten mit nächtlichem Erwachen [%] während der Studiendauer, adjustierter Mittelwert [95% KI]</p> <p>d: Nächte mit Erwachen pro Woche (Wochen 0 bis 48), Studienbeginn: Mittelwert (SD), Änderung: adjustierter Mittelwert (KI)</p> <p>e: Daten ergänzt aus Studienberichten eines Herstellers</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n.g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler</p>					

*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

In der Studie von Lavolette 1999 verringerte die additive Therapie mit Montelukast die Zahl der Nächte, in denen die Patienten wegen des Asthmas erwachten, statistisch signifikant stärker als die ICS Monotherapie. Diese Auswertung bezog ausschließlich Patienten mit nächtlichem Erwachen ein. Der Prozentsatz der Patienten mit nächtlichem Erwachen während der Studie war in der Montelukast/ICS Gruppe mit 44% (85/193) allerdings höher als in der ICS Monotherapie Gruppe (37%, 74/200). Bei Vaquerizo 2003 war der Prozentsatz der Patienten mit nächtlichem Erwachen unter Montelukast/ICS statistisch signifikant geringer als unter ICS Monotherapie.

*Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

Die Studie von Bjermer 2003 zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Nächte mit Erwachen zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast oder Salmeterol. Die Untersuchung von Ilowite 2004 ergab dagegen einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol. Der Unterschied zwischen den Therapiealternativen betrug 0,23 Nächte pro Woche. Die folgende Abbildung zeigt eine Meta-Analyse der Daten zum nächtlichen Erwachen aus den aktivkontrollierten Studien.



Heterogenität:  $Q=3.16$ ,  $df=1$  ( $p=0.075$ ),  $I^2=68.4\%$   
Gesamteffekt: Z Score=3.1 ( $p=0.002$ )

Abbildung 4: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, nächtliches Erwachen (Nächte mit Erwachen pro Woche), Gruppenunterschied der Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn (Effekt), 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnis eines Modells mit zufälligen Effekten: Effekt 0,15; 95 % KI -0,02 - 0,31;  $p=0,086$ ,  $\tau^2=0,010$ )

ICS: inhalatives Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler

Die Meta-Analyse, mittels eines Modells mit festen Effekten, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Zunahme von Nächten ohne Erwachen zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast bzw. Salmeterol. Dieses Ergebnis wurde allerdings durch das Modell mit zufälligen Effekten nicht bestätigt, d.h. das Ergebnis ist nicht robust. Die Relevanz des numerischen Unterschieds für die Patienten ist fraglich.

### 5.2.2.2 Asthma-Exazerbationen

Die folgende Tabelle zeigt die Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken, die in den eingeschlossenen Studien, die Daten zu Exazerbationen erhoben haben, verwendet wurden.

Tabelle 15: Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Definition</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>	
Laviolette 1999	<p>Tag mit Exazerbation: Tag mit einem der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lungenfunktion</i>: Abfall von &gt;20% des Ausgangswerts für Morgen PEF, PEF &lt; 180 L/min,</li> <li>• <i>Symptomatik</i>: &gt;70% Zunahme beim Gebrauch von Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn (mindestens Anstieg um 2 Hübe pro Tag), &gt;50% Anstieg des Symptom Scores im Vergleich zu Studienbeginn, die ganze Nacht wach wegen Asthmas,</li> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, Arztbesuch oder Krankenhauseinweisung wegen Verschlechterung des Asthmas</li> </ul> <p>Asthma-Attacke:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: ungeplanter Arztbesuch oder Krankenhauseinweisung oder Behandlung mit oralen Kortikosteroiden wegen Verschlechterung des Asthmas</li> </ul>
Vaquerizo 2003	<p>Tag mit Exazerbation: Tage mit einem der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lungenfunktion</i>: Abfall von &gt;20% des Ausgangswerts für Morgen PEF, Morgen PEF &lt; 180 L/min,</li> <li>• <i>Symptomatik</i>: die ganze Nacht wach (die ganze Nacht wach oder wiederholtes Aufwachen), &gt;50% Anstieg des Symptom Scores im Vergleich zu Studienbeginn, &gt;70% Zunahme des Gebrauchs von Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn (mindestens Anstieg um 2 Hübe pro Tag),</li> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Asthma-Attacke (ungeplante medizinische Versorgung wegen Asthmas)</li> </ul>

(Fortsetzung)



Tabelle 15 (Fortsetzung): Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Definition</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Reduktion der ICS Dosis</i>	
Kanniess 2002	Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lungenfunktion</i>: &gt;50% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn oder</li> <li>• <i>Symptomatik</i>: Zunahme des Symptom Scores Tag um 3 Punkte oder mehr oder Zunahme des Symptom Scores Nacht um 2 Punkte oder mehr an mehr als 3 aufeinander folgenden Tagen</li> </ul>
Riccioni 2005	Tage mit Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lungenfunktion</i>: &gt;20% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn oder</li> <li>• <i>Symptomatik</i>: &gt;70% Zunahme des Gebrauchs von Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn oder</li> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Asthma-Attacke (ungeplante medizinische Versorgung wegen Verschlechterung des Asthmas)</li> </ul>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>	
Bjermer 2003	Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Verschlechterung des Asthmas, die einen ungeplanten Besuch eines Arztes, einer Notaufnahme oder eines Krankenhauses oder die Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden nötig macht</li> </ul>
Grosclaude 2003	Leichte Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lungenfunktion</i>: &gt;20% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn,</li> <li>• <i>Symptomatik</i>: Erhöhung des Bedarfsmedikationsgebrauchs um mehr als 3 Hübe, nächtliches Erwachen durch Asthma an <math>\geq 2</math> aufeinander folgenden Tagen</li> </ul> Mittelschwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lungenfunktion</i>: &gt;30% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn oder</li> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Änderung der Asthma-Dauermedikation oder vorzeitiges Abbrechen der Prüfmedikation oder Behandlung mit oralen Kortikosteroiden</li> </ul> Schwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: erfordert eine Krankenhauseinweisung</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>Definition</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>	
Ilowite 2004	Asthma-Attacke: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Verschlechterung des Asthmas, die einen ungeplanten Besuch eines Arztes, einer Notaufnahme oder eines Krankenhauses oder die Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden nötig macht</li> </ul>
Nelson 2000	Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Notwendigkeit von über das Protokoll hinausgehender Asthamedikation (insbesondere ergänzende orale oder parenterale Kortikosteroide)</li> </ul>
Ringdal 2003	Leichte Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Symptomatik</i>: Verschlechterung des Asthmas, die eine klinisch relevante Erhöhung des Salbutamol Gebrauchs erfordert (&gt;3 zusätzliche Hübe pro 24 Stunden im Vergleich zu Studienbeginn an &gt;2 aufeinander folgenden Tagen)</li> </ul> Mittelschwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: erfordert die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika</li> </ul> Schwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: erfordert eine Krankenhauseinweisung</li> </ul>

In den placebokontrollierten Studien von Laviolette 1999, Vaquerizo 2003 und Riccioni 2005 wurden Exazerbationen definiert als das Auftreten einer Verschlechterung der Lungenfunktion oder einer Verschlechterung der Symptomatik oder der Notwendigkeit einer zusätzlichen medizinischen Behandlung (medikamentös oder ärztliche Behandlung bzw. Krankenhausaufenthalt). Bei Kanniess 2002 war die Verschlechterung der Lungenfunktion und der Symptomatik ausreichend, um eine Exazerbation zu dokumentieren.

In den aktivkontrollierten Studien enthielt die Definition einer Exazerbation bei Bjermer 2003, Ilowite 2004 und Nelson 2000 die Notwendigkeit oraler bzw. parenteraler Kortikosteroidgabe oder zusätzliche ärztliche Behandlung oder Krankenhauseinweisung. Damit war die Definition enger gefasst als in den placebokontrollierten Studien. Bei Grosclaude 2003 und Ringdal 2003 wurde zwischen leichten, mittelschweren und schweren Exazerbationen unterschieden. Die leichten Exazerbationen waren in beiden Studien durch eine Verschlechterung der Lungenfunktion oder der Symptomatik gekennzeichnet. Bei Grosclaude 2003 wurde eine mittelschwere Exazerbation als Verschlechterung der Lungenfunktion oder zusätzliche medikamentöse Behandlung definiert. Bei Ringdal 2003

dagegen entsprach die Definition der mittelschweren und schweren Exazerbation der Definition der Exazerbation bei Bjermer 2003, Ilowite 2004 und Nelson 2000.

*Berücksichtigung der Definitionen von Exazerbationen in der Meta-Analyse*

Für die Exazerbationen wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. In diese Meta-Analyse gingen die Daten aus Studien mit vergleichbarem Design und mit klinisch vergleichbarer Definition von Exazerbation ein. Die Meta-Analyse umfasst die Daten zu Exazerbationen aus den Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 (Meta-Analyse der 48-Wochen-Studien) und aus den Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 (Meta-Analyse der 12-Wochen-Studien). Aus Ringdal 2003 gingen nur die Ergebnisse zu mittelschweren und schweren Exazerbationen in die Analyse ein. Die leichten Exazerbationen aus der Studie von Ringdal 2003 wurden nicht in die Meta-Analyse mit einbezogen, weil sie klinisch nicht mit den Exazerbationen der anderen Studien vergleichbar waren (lediglich Verschlechterung der Lungenfunktion und Symptomatik). Die Studie von Grosclaude 2003 wurde in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, weil auch die Definition der mittelschweren Exazerbation eine Verschlechterung der Lungenfunktion als ausreichendes Charakteristikum enthielt.

Tabelle 16: Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Laviolette 1999 N = 393	Tage mit Asthma-Exazerbation [%], Adjustierter Mittelwert [95% KI]	ML/ICS: 13,37 % [9,97; 16,77] Plc/ICS: 17,92 % [14,61; 21,23] Gruppenunterschied: p = 0,041
	Patienten mit Asthma-Attacke [%]	ML/ICS: 6,2 % Plc/ICS: 12,0 % Gruppenunterschied: p = 0,055
Vaquerizo 2003 N = 639	Tage mit Asthma-Exazerbation [%], Median [95% KI]	ML/ICS: 3,1 % [2,0; 4,2] Plc/ICS: 4,8 % [3,5; 6,3] Gruppenunterschied: 1,7 % [1,2; 6,3]; p = 0,03
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Kanniess 2002 N = 50	Patienten mit Exazerbationen	ML/ICS: 3 Patienten (nach Reduktion ICS auf 25%) Plc/ICS: 2 Patienten (nach Reduktion ICS auf 25%)
Riccioni 2005 N = 45	Häufigkeit von Exazerbationen (Basis der Prozentuierung unklar)	ML/ICS Gruppe: ICS 800 µg / Tag: 10% ICS 400 µg / Tag: 10% ICS 200 µg / Tag: 30%  ICS Gruppe: ICS 800 µg / Tag: 10% ICS 400 µg / Tag: 20% ICS 200 µg / Tag: 40%  „kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen“ (p-Wert nicht genannt)

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Bjermer 2003 N = 1490	Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Anzahl (%), [95% KI]  Gruppenunterschied: RR [95% KI]	<i>Intention to treat Analyse</i> ML/ICS: 150/747 (20,1 %), [17,3; 23,1] Salm/ICS: 142/743 (19,1 %), [16,3; 22,1]  Gruppenunterschied: RR 1,05 [0,86; 1,29]  <i>Per protocol Analyse</i> Gruppenunterschied: RR 1,02 [0,82; 1,26]  Nichtunterlegenheit gezeigt (obere Grenze des 95% KI des RR <1,33 (Nichtunterlegenheitsgrenze))
	Zahl der Exazerbationen pro Patient pro Jahr	ML/ICS: 0,37 Exazerbationen / Patient x Jahr Salm/ICS: 0,32 Exazerbationen / Patient x Jahr
	Zeit bis zur ersten Exazerbation	Kaplan Meier Analyse: kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zur ersten Exazerbation (p = 0,599)
Grosclaude 2003 N = 253	Mittlere Zahl der Exazerbationen pro Patient in 12 Wochen  Gruppenunterschied: Reduktion der mittleren Zahl der Exazerbationen pro 12 W unter Salm/ICS im Vergleich zu ML/ICS (100 %) [%]	Mittlere Zahl der Exazerbationen pro 12 W ML/ICS: 1,54 Salm/ICS: 0,96  Reduktion der mittleren Zahl der Exazerbationen pro 12 W unter Salm/ICS: 38 %, p = 0,001
Ilowite 2004 N = 1473	Patienten ohne bzw. mit Asthma-Attacken (%)  Gruppenunterschied: RR der Patienten mit mindestens einer Asthma-Attacke [95% KI]	Patienten ohne Attacke ML/ICS: 80,0 % Salm/ICS: 83,3 %  Patienten mit Attacke ML/ICS: 147/734 (20,0 %) Salm/ICS: 120/718 (16,7 %)  Gruppenunterschied: RR für Patienten mit Attacke 1,20 [0,96; 1,49]  Nichtunterlegenheit nicht gezeigt (obere Grenze des 95% KI des RR > 1,33 (Nichtunterlegenheitsgrenze))

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Nelson 2000 N = 447	Patienten mit Exazerbationen [%]	ML/ICS: 13 Patienten (6 %) Salm/ICS: 4 Patienten (2 %)  Gruppenunterschied: p = 0,031
Ringdal 2003 N = 806	Patienten mit Exazerbationen [%]  Auswertung für alle Schweregrade (leicht, mittelschwer, schwer, % aller Patienten) und für mittelschwere + schwere Exazerbationen (% aller Patienten)	ML/ICS: alle Schweregrade: 54 (14,6 %) mittelschwer + schwer: 31 (8,4 %)  Salm/ICS: alle Schweregrade: 34 (9,6 %) mittelschwer + schwer: 17 (4,8 %)  Gruppenunterschied alle Schweregrade: p < 0,05 mittelschwer + schwer: p = 0,07
ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: randomisierte Patienten, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, Salm: Salmeterol, W: Wochen		

*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

In beiden placebokontrollierten Studien war der Prozentsatz der Tage mit Exazerbationen unter Montelukast/ICS Kombinationstherapie statistisch signifikant geringer als unter ICS Monotherapie. In der Studie von Laviolette 1999 war auch der Prozentsatz der schwereren Asthma-Attacken in der Montelukast/ICS Gruppe numerisch geringer als in der Placebo/ICS Gruppe, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

*Verringerung der ICS Dosis durch Montelukast*

In der Studie von Kanniss 2002 traten Exazerbationen in beiden Gruppen erst nach einer Reduktion der ICS Dosis auf 25% des Ausgangswerts auf. Die Anzahl der Exazerbationen war unabhängig von der additiven Therapie mit Montelukast. Die Studie von Riccioni 2005 zeigte einen stärkeren Anstieg der Exazerbationen nach Verringerung der ICS Dosis in der ICS Monotherapie Gruppe als in der Montelukast/ICS Gruppe. Der Gruppenunterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

*Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

Die Studie von Bjermer 2003 zeigte keinen Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie mit Montelukast oder Salmeterol bezüglich des Auftretens von Exazerbationen. Der Prozentsatz der Patienten mit Exazerbationen war in beiden Gruppen vergleichbar (Intention-to-treat- und Per-Protocol-Auswertung). Das relative Risiko einschließlich des 95 % Konfidenzintervalls zeigte die Nichtunterlegenheit von Montelukast. Die Zahl der Exazerbationen pro Patient pro Jahr und die Zeit bis zur ersten Exazerbation waren vergleichbar.

Die Auswertung der Daten zu Exazerbationen war in der Publikation von Bjermer 2003 insoweit nicht transparent, als der Umgang mit Studienabbrechern in dieser Analyse unklar war. Die Publikation legte nahe, dass Studienabbrecher in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Dadurch war eine Verzerrung der Ergebnisse möglich, die Validität der Ergebnisse konnte aus der Publikation allein nicht beurteilt werden. Die Zahl der Studienabbrecher in den beiden Behandlungsgruppen inklusive der Abbruchgründe wurde in der Publikation zwar angegeben und war vergleichbar zwischen den Gruppen, es stellte sich aber die Frage nach dem zeitlichen Verlauf der Abbrüche. Ein differierender zeitlicher Verlauf hätte zu unterschiedlichen Zahlen von Patienten unter Risiko im Verlauf der Studie führen und so die Ergebnisse verzerren können. Um die offenen Fragen zu klären, wurde der Abschlussbericht der Studie beim Hersteller angefragt. Aus diesem Bericht und ergänzenden Auswertungen ließ sich der zeitliche Verlauf der Studienabbrüche klären. Eine Kaplan-Meier-Analyse der Studienabbrüche ergab eine vergleichbare kumulative Abbruchrate in beiden Gruppen. Der Plot der Analyse zeigte außerdem, dass die Abbrüche in beiden Gruppen einen vergleichbaren zeitlichen Verlauf hatten und damit die Zahl der Patienten unter Risiko im Lauf der Studie zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich differierte. Die Ergebnisse aus dem Abschlussbericht finden sich in Anhang D.2, Tabelle D.2-1 und Abbildung D.2-1. Eine ergänzende Kaplan-Meier-Analyse, die auch in der Publikation präsentiert wird, ergab ähnliche Ergebnisse wie die primäre Analyse der Exazerbationen auf Basis der beobachteten Ereignisse. In dieser Analyse, in die nur die Patienten unter Risiko eingehen, war die Exazerbationsrate in der Montelukast/ICS Gruppe 21,8 % und in der Salmeterol/ICS Gruppe 20,6 %. Das relative Risiko betrug 1,06 (95 % Konfidenzintervall: 0,86-1,30). Abschließend kann also davon ausgegangen werden, dass es sich bei der vergleichbaren Exazerbationsrate unter Montelukast/ICS und Salmeterol/ICS um ein valides Ergebnis handelt.

In der Studie von Grosclaude 2003 zeigte sich ein Vorteil für Salmeterol. Im Vergleich zur Behandlung mit Montelukast/ICS führte die Kombinationstherapie mit Salmeterol zu einer Reduktion der mittleren Zahl von Exazerbationen pro 12 Wochen um 38 % (statistisch signifikant).

In der Studie von Ilowite 2004 war die Zahl der Patienten mit Exazerbationen unter Montelukast/ICS höher als unter Salmeterol/ICS. Das relative Risiko für eine Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe war 1,20 im Vergleich zur Salmeterol/ICS Gruppe. Die Nichtunterlegenheit von Montelukast gegenüber Salmeterol wurde in dieser Studie nicht gezeigt.

Zur Auswertung der Exazerbationen in der Studie von Ilowite 2004 ergaben sich die gleichen Fragen wie für die Studie von Bjermer 2003. Auch in der Publikation von Ilowite 2004 war die Auswertung nicht hinreichend transparent beschrieben und der Verlauf der Studienabbrüche war nicht ersichtlich. Für diese Studie wurde deshalb ebenfalls der Abschlussbericht beim Hersteller angefragt. Die in diesem Bericht präsentierten Daten zeigten, dass der zeitliche Verlauf der Abbrüche und damit die Zahl der Patienten unter Risiko im Verlauf der Studie in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar waren (Anhang D.2, Tabelle D.2-2 und Abbildung D.2-2). Eine Kaplan-Meier-Analyse der Exazerbationen ergab eine Exazerbationsrate von 23,5 % in der Montelukast/ICS Gruppe und von 19,1 % in der Salmeterol/ICS Gruppe (RR: 1,23; 95 % Konfidenzintervall: 0,99-1,53) (Daten aus dem Studienbericht des Herstellers, [29]). Damit erscheinen auch die Ergebnisse bezüglich der Exazerbationen aus dieser Studie valide.

In der Studie von Nelson 2000 war der Anteil der Patienten mit Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe statistisch signifikant höher als in der Salmeterol/ICS Gruppe. Auch bei Nelson 2000 ergaben sich Fragen zum Einfluss der Studienabbrüche auf die Exazerbationsrate. In der Publikation wurde angegeben, dass im Fall eines Studienabbruchs nur die Daten bis zum Abbruch in die Auswertung eingingen, d.h., dass keine Ersetzungen für fehlende Werte vorgenommen wurden. Auch in diesem Fall stellte sich die Frage nach dem zeitlichen Verlauf der Abbrüche. Auf Basis der Daten aus dem Studienbericht des Herstellers wurde der zeitliche Verlauf der Studienabbrüche in beiden Behandlungsgruppen in einer Kaplan-Meier-Analyse dargestellt (Abbildungen D.2-3, siehe Anhang D.2). Der Verlauf der Studienabbrüche war in beiden Gruppen vergleichbar. Eine Kaplan-Meier-Analyse der Exazerbationen ergab eine Exazerbationsrate von 6,1 % in der Montelukast/ICS Gruppe und von 1,9 % in der Salmeterol/ICS Gruppe (RR: 3,17; 95 % Konfidenzintervall: 1,05 – 9,53; Abbildung D.2-4 in Anhang D.2). Die zusätzlichen Analysen bestätigten die Angaben der Publikation.

Bei Ringdal 2003 war die Gesamtzahl der Exazerbationen aller Schweregrade unter Montelukast/ICS statistisch signifikant größer als unter Salmeterol/ICS. Auch bei alleiniger Betrachtung der mittelschweren und schweren Exazerbationen zeigte sich ein numerischer Vorteil für Salmeterol, der allerdings nicht statistisch signifikant war. Auch bei Ringdal 2003 konnte eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu Exazerbationen durch Studienabbrecher aus der Publikation nicht ausgeschlossen werden. Auf Anfrage stellte der Hersteller Daten zum Studienabbruch zur Verfügung. Eine Analyse dieser Daten zeigte einen vergleichbaren



zeitlichen Verlauf der Studienabbrüche (Abbildung D.2-5, Anhang D.2). Die Liste der Exazerbationen zeigte 32 Patienten mit Exazerbationen in der Montelukast/ICS Gruppe und 17 Patienten mit Exazerbationen in der Salmeterol/ICS Gruppe (modifizierte ITT). Die Zahl der Patienten im Exazerbationen war damit in der Montelukast/ICS Gruppe um einen Patienten höher als in der Publikation von Ringdal 2003 angegeben. Eine Kaplan-Meier-Analyse der Exazerbationen bestätigte den Vorteil für Salmeterol/ICS (Exazerbationsrate unter Montelukast/ICS: 9,1 %, unter Salmeterol/ICS: 5,0 %; RR: 1,83; 95 % Konfidenzintervall: 1,04 – 3,23; Abbildung D.2-6, Anhang D.2).

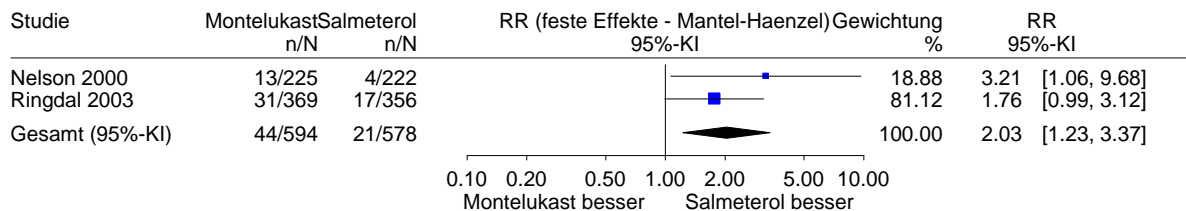
#### *Meta-Analyse der Daten zu Exazerbationen*

Das Design der aktivkontrollierten Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 sowie der Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 und die Definitionen einer Asthma-Exazerbation in diesen Studien waren hinreichend vergleichbar, um Meta-Analysen der Daten zu Exazerbationen durchzuführen (siehe Kapitel 4.4.3). Die Studie von Grosclaude 2003 wurde nicht in die Meta-Analyse mit einbezogen, da eine Verschlechterung der Lungenfunktion allein bereits für die Definition von leichten und mittelschweren Exazerbationen ausreichte und damit klinisch nicht vergleichbar mit den Definitionen von Exazerbationen in den anderen Studien war. Aus dem gleichen Grund wurden die leichten Exazerbationen aus der Studie von Ringdal 2003 in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt.

Von den vier Studien, die für Meta-Analysen in Frage kamen, hatten die Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 eine Dauer von 12 Wochen und die Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 eine Dauer von 48 Wochen. Die 12-Wochen-Studien hatten eine geringere Fallzahl als die 48-Wochen-Studien. Außerdem waren die Effekte bezüglich der Exazerbationen in den 12-Wochen Studien eindeutig größer als in den 48-Wochen-Studien. Aus diesen Gründen wurden getrennte Meta-Analysen für die 12-Wochen-Studien und für die 48-Wochen-Studien durchgeführt.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Meta-Analysen der 12- und 48-Wochen Studien.

Asthma-Exazerbationen  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

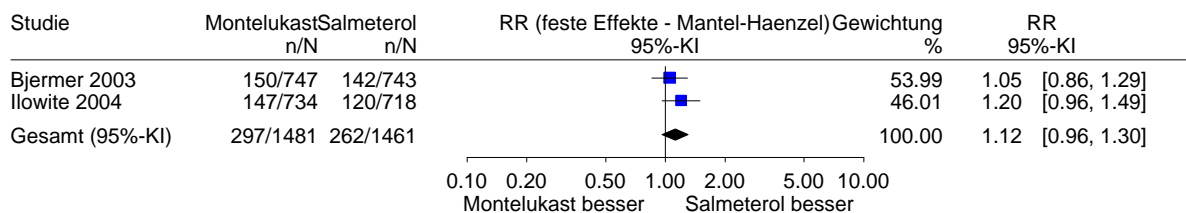


Heterogenität:  $Q=0.9$ ,  $df=1$  ( $p=0.343$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=2.75 ( $p=0.006$ )

Abbildung 5: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen (Ringdal 2003: mittelschwere und schwere Exazerbationen), 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, RR: relatives Risiko, n: Zahl der Patienten mit Exazerbationen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung

Asthma-Exazerbationen  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität:  $Q=0.74$ ,  $df=1$  ( $p=0.390$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.47 ( $p=0.142$ )

Abbildung 6: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen, 48-Wochen-Studien; Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, RR: relatives Risiko, n: Zahl der Patienten mit Exazerbationen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung

In den 12-Wochen-Studien war das Risiko einer Exazerbation unter Montelukast/ICS etwa doppelt so hoch wie unter Salmeterol/ICS. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des relativen Risikos zeigte eine Erhöhung des Risikos einer Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe im Vergleich zur Salmeterol/ICS Gruppe um mindestens 23 % an. In den 48-Wochen-Studien war der Unterschied zwischen den Therapiealternativen geringer. Das Risiko einer Exazerbation unter Montelukast war im

Mittel um 12 % höher als unter Salmeterol. Der Gruppenunterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des relativen Risikos lag mit 1,30 unterhalb der in den Studien definierten Nichtunterlegenheitsgrenzen. Während die Nichtunterlegenheit von Montelukast bei Bjermer 2003 gezeigt wurde, bei Ilowite 2004 jedoch nicht, bestätigt die Meta-Analyse das Ergebnis von Bjermer 2003.

### 5.2.2.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen

Daten zu Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ambulanten ärztlichen Behandlungen aufgrund des Asthmas waren ausschließlich aus den aktivkontrollierten Studien verfügbar (siehe Tabelle 15). Die Parameter wurden bei Bjermer 2003, Grosclaude 2003, Ilowite 2004 und Nelson 2000 als Komponenten einer Exazerbation dokumentiert. Die Krankenhausaufnahmen bei Ringdal 2003 wurden im Rahmen der Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst.

Tabelle 17: Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b>	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<i>ICS Dosis in der Studie</i>		
Studie (N)		
<b>Aktivkontrolliert</b>		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Bjermer 2003 N=1490	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ungeplanten Arztbesuchen, N (%) [95 % KI], Gruppenunterschied: RR [95 % KI]	<i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 5 (0,7) [0,2; 1,6] Salm/ICS 7 (0,9) [0,4; 1,9] Gruppenunterschied: 0,71 [0,21; 2,22]  <i>Besuche der Notaufnahme</i> ML/ICS 21 (2,8) [1,7; 4,3] Salm/ICS 21 (2,8) [1,8; 4,3] Gruppenunterschied: 0,99 [0,55; 1,81]  <i>ungeplante Arztbesuche</i> ML/ICS 82 (11,0) [8,8; 13,4] Salm/ICS 80 (10,8) [8,6; 13,2] Gruppenunterschied: 1,02 [0,76; 1,36]
Grosclaude 2003 N=253	Patienten mit schweren Exazerbationen, definiert als Krankenhausaufnahmen	keine schweren Exazerbationen (Krankenhausaufnahmen) in beiden Behandlungsgruppen

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N <sup>a</sup>	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Ilowite 2004 N=1473	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ungeplanten Arztbesuchen, N (%), Gruppenunterschied: RR [95 % KI]	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 3 (0,4) Salm/ICS 5 (0,7) Gruppenunterschied: 0,59 [0,14; 2,45]</p> <p><i>Besuche der Notaufnahme</i> ML/ICS 15 (2,0) Salm/ICS 16 (2,2) Gruppenunterschied: 0,92 [0,46; 1,84]</p> <p><i>ungeplante Arztbesuche</i> ML/ICS 107 (14,6) Salm/ICS 74 (10,3) Gruppenunterschied: 1,41 [1,07; 1,87]</p>
Nelson 2000 N=447	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ungeplanten Arztbesuchen, N	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 0 Salm/ICS 0</p> <p><i>Besuche der Notaufnahme</i> ML/ICS 1 Salm/ICS 0</p> <p><i>ungeplante Arztbesuche</i> ML/ICS 9 Salm/ICS 2</p>
Ringdal 2003 N=806	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, N	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 2 Salm/ICS 1</p>
a: randomisierte Patienten ICS: inhalatives Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall; ML: Montelukast; N: Patientenzahl; RR: relatives Risiko; Salm: Salmeterol		

*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

Der Einfluss der additiven Therapie mit Montelukast im Vergleich zu einer ICS Monotherapie kann nicht beurteilt werden, weil aus den entsprechenden Studien keine Daten zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Arztbesuchen vorliegen.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

Der Anteil der Patienten mit Krankenhausaufnahmen und mit Besuchen der Notaufnahme unter Montelukast/ICS bzw. Salmeterol/ICS war in allen Studien vergleichbar. In den Studien von Ilowite 2004 und Nelson 2000 gab es in der Montelukast/ICS Gruppe mehr ambulante Arztbesuche als in der Salmeterol/ICS Gruppe. Der Unterschied war bei Ilowite 2004 statistisch signifikant. In der Studie von Bjermer 2003 ergab sich bezüglich der ambulanten Arztbesuche kein Unterschied zwischen Montelukast und Salmeterol.

Die folgenden Abbildungen zeigen Meta-Analysen der Krankenhausaufnahmen, der Besuche der Notaufnahme und der ambulanten Arztbesuche aus den aktivkontrollierten 48-Wochen-Studien. Eine Meta-Analyse der 12-Wochen-Studien war nicht möglich, da in dieser Studiengruppe jeweils nur in einzelnen Studien Ereignisse beobachtet wurden bzw. die entsprechenden Daten erhoben wurden.

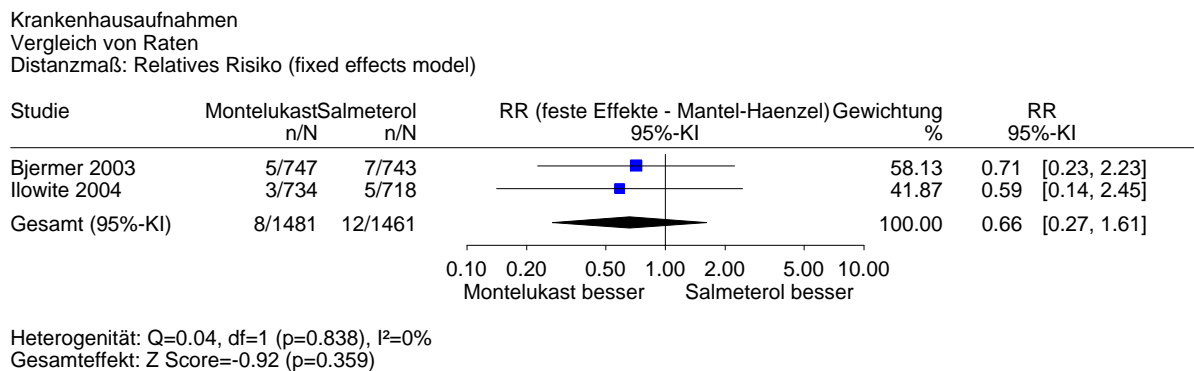
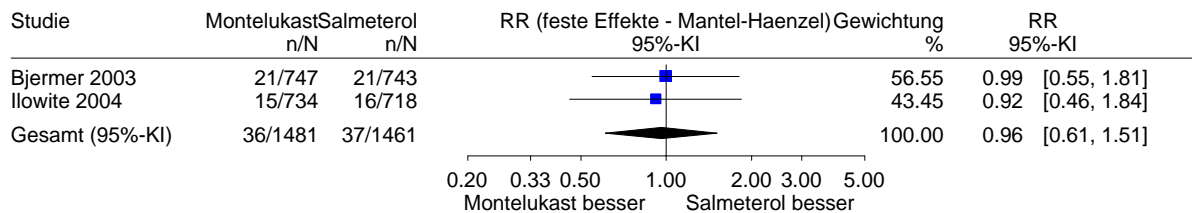


Abbildung 7: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Krankenhausaufnahmen während der Studie, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Krankenhausaufnahme, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Besuche der Notaufnahme  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

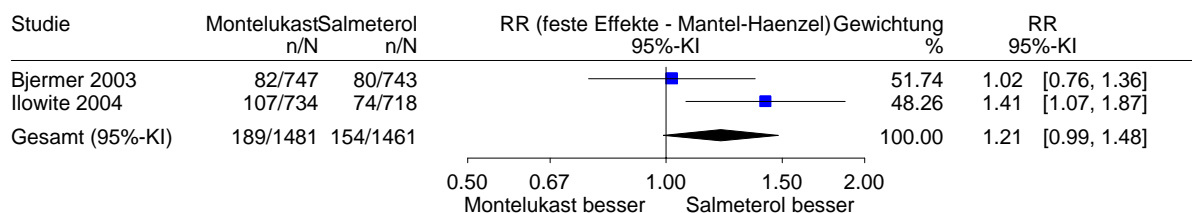


Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$  ( $p=0.862$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.17 ( $p=0.863$ )

Abbildung 8: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Besuche der Notaufnahme während der Studie, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Besuchen der Notaufnahme, N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Ungeplante Arztbesuche  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität:  $Q=2.55$ ,  $df=1$  ( $p=0.111$ ),  $I^2=60.7\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.87 ( $p=0.062$ )

Abbildung 9: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, ungeplante Arztbesuche während der Studie, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnisse des Modells mit zufälligen Effekten: RR 1,20; 95% KI 0,87 – 1,66;  $p=0,256$ ,  $\tau^2=0,033$ )

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit ungeplanten Arztbesuchen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

In den Meta-Analysen der 48-Wochen-Studien zeigte sich ein geringeres Risiko für eine Krankenhausaufnahme sowie ein höheres Risiko für einen ungeplanten Arztbesuch unter Montelukast/ICS als unter Salmeterol/ICS. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Besuche der Notaufnahme gab es keine Unterschiede zwischen Montelukast und Salmeterol.

#### **5.2.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Frage der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde zum einen mittels der Beschreibung der unerwünschten Ereignisse, die in den Studien beobachtet wurden, untersucht. Darüber hinaus wurde die durch Montelukast erreichte Verminderung der ICS Dosis in der Kombinationstherapie betrachtet. Hintergrund dafür ist, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Kortikosteroiden mit steigender Dosis zunehmen [8-11], eine Verminderung der ICS Dosis also zu einer Verringerung unerwünschter Arzneimittelwirkungen beitragen könnte.

##### ***Unerwünschte Ereignisse***

Aus den Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen einzelner klinischer Studien lässt sich die Verträglichkeit einer Therapie nicht abschließend charakterisieren. Die Studiendaten - insbesondere die Ergebnisse von Kurzzeitstudien - geben vielmehr nur erste Hinweise auf das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels.

Generell standen in den Publikationen der Studien nur begrenzt Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung. Soweit die Daten vorhanden waren, wurden die unerwünschten Ereignisse, die bei Behandlung mit Montelukast/ICS bzw. mit den Therapiealternativen auftraten, durch die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und durch die Nennung der häufigsten unerwünschten Ereignisse charakterisiert.

Die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse wurden soweit möglich in Meta-Analysen aggregiert. Dabei wurden Studien unterschiedlicher Studiendauer gepoolt. Aus diesem Grund können nicht die absoluten Ereignisraten, sondern nur das relative Risiko bewertet werden.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zusammen.

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N <sup>a</sup>	<b>Gesamtrate</b> <b>unerwünschter</b> <b>Ereignisse</b>	<b>Schwerwiegende</b> <b>unerwünschte</b> <b>Ereignisse</b>	<b>Studienabbruch</b> <b>wegen</b> <b>unerwünschter</b> <b>Ereignisse</b>	<b>Weitere</b> <b>Ergebnisse</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Laviolette 1999 N = 393			Verschlechterung Asthma	
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	2 (1)	
Placebo/ICS			8 (4)	
			Andere UE	
Montelukast/ICS			4 (2)	
Placebo/ICS			1 (1)	
Riccioni 2002 N = 30				
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	n.g.	
ICS				
Vaquerizo 2003 N = 639			Verschlechterung Asthma	
Montelukast/ICS	140 (44)	n.g.	3 (1)	
Placebo/ICS	125 (41)		3 (1)	
			Andere UE	
Montelukast/ICS			3 (1)	
Placebo/ICS			5 (2)	
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>				
Kanniess 2002 N = 50				
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	3 (12)	
Placebo/ICS			2 (8)	
Löfdahl 1999 N = 226				
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	4 (4)	
Placebo/ICS			9 (8)	
Riccioni 2005 <sup>b</sup> n = 45				
Montelukast/ICS	2 UE	n.g.	n.g.	
ICS	2 UE			

(Fortsetzung)



Tabelle 18 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N <sup>a</sup>	<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>  N (%)	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>  N (%)	<b>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>  N (%)	<b>Weitere Ergebnisse</b>
<b>Placebo kontrolliert</b> <i>Reduktion der ICS Dosis</i>				
Tohda 2002 N = 191	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. <sup>c</sup>			Anstieg der Leberwerte N (%)
Montelukast/ICS	6 (6,7)	n.g.	n.g.	10 (11,2)
Placebo/ICS	6 (6,5)			8 (8,7)
	Labor-UE <sup>c</sup>			
Montelukast/ICS	12 (13,5)			
Placebo/ICS	7 (7,6)			
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Bjerner 2003 n = 1490	klinische UE	klinische SUE	klinische UE	Salmeterol /ICS: 1
Montelukast/ICS	530 (71,0)	34 (4,6) <sup>d</sup>	38 (5,1)	Todesfall durch
Salmeterol/ICS	538 (72,4)	55 (7,4) <sup>d</sup>	35 (4,7)	Asthmaattacke (15 Tage nach Behandlungs- beginn)
	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. <sup>c</sup>	schwerwiegende Labor-UE	Labor-UE	
Montelukast/ICS	47 (6,3) <sup>c</sup>	0	0 (0)	
Salmeterol/ICS	74 (10,0) <sup>c</sup>	1	2 (0,3)	
	Labor-UE			
Montelukast/ICS	83 (11,4)			
Salmeterol/ICS	85 (11,7)			
Grosclaude 2003 N = 253	alle UE			
Montelukast/ICS	45 (35)	n.g.	5	
Salmeterol/ICS	43 (35)		1	
	UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation <sup>c</sup>			
Montelukast/ICS	5 (4)			
Salmeterol/ICS	6 (5)			

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N <sup>a</sup>	<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>  N (%)	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>  N (%)	<b>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>  N (%)	<b>Weitere Ergebnisse</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Ilowite 2004 N = 1473				
Montelukast/ICS	klinische UE 576 (77,5) <sup>f</sup>	klinische SUE 22 (3,0) <sup>f</sup>	klinische UE 18 <sup>d</sup> (2,4)	
Salmeterol/ICS	588 (80,5) <sup>f</sup>	27 (3,7) <sup>f</sup>	31 <sup>d</sup> (4,2)	
	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. <sup>c</sup>	schwerwiegende Labor-UE	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. <sup>c</sup>	
Montelukast/ICS	64 (8,6) <sup>f</sup>	0	4 (0,5) <sup>f</sup>	
Salmeterol/ICS	73 (10,0) <sup>f</sup>	0	11 (1,5) <sup>f</sup>	
	Labor-UE		Labor-UE	
Montelukast/ICS	15 (2,0) <sup>f</sup>		1	
Salmeterol/ICS	21 (2,9) <sup>f</sup>		0	
Nelson 2000 N = 447				
Montelukast/ICS	119 (53) <sup>f</sup>	2	4 (2)	
Salmeterol/ICS	117 (53) <sup>f</sup>	1	6 (3)	
Ringdal 2003 N = 806				
Montelukast/ICS	170 (42) <sup>f</sup>	7 (1,7) <sup>f</sup>	19 (5,1) <sup>f</sup>	
Salmeterol/ICS	176 (44) <sup>f</sup>	4 (1,0) <sup>f</sup>	13 (3,7) <sup>f</sup>	
SAM40030 2003 N = 66				
Montelukast/ICS	21 (64)	0	4	
Salmeterol/ICS	19 (58)	2	2	
a: randomisierte Patienten (in den Gruppen, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden) b: UE im Patiententagebuch c: UE mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit der Studienmedikation, Beurteilung des Prüfarztes d: Daten ergänzt aus Studienberichten der Hersteller e: Beurteilung des Prüfarztes f: Daten ergänzt aus Studienergebnisdatenbanken der Hersteller ICS: inhalatives Kortikosteroid, N: Patientenzahl, n.g.: nicht genannt, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis				

*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie*

In den placebokontrollierten Studien zeigten sich keine klaren Unterschiede in der Häufigkeit oder im Muster der unerwünschten Ereignisse zwischen der Montelukast/ICS Gruppe und der Placebo/ICS Gruppe.

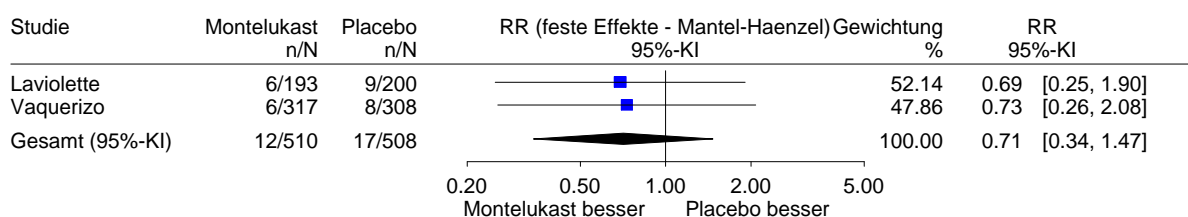
In der Studie von Lavolette 1999 traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Infektionen der oberen Atemwege (Montelukast/ICS: 36%, Placebo/ICS: 40 %), Kopfschmerz (26 % und 21 %)) in beiden Gruppen mit vergleichbarer Rate auf. Verschlechterungen des Asthmas waren in der Placebo/ICS Gruppe (20 %) häufiger als in der Montelukast/ICS Gruppe (12 %) [25].

Bei Vaquerizo 2003 gab es für die häufigsten unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren Grippe (Montelukast/ICS: 38/317, 12 %; Placebo/ICS: 34/308, 11 %), Kopfschmerz (34/317, 11 % und 29/308, 9 %), Verschlechterung des Asthmas (22/317, 7 % und 15/308; 5 %) sowie Infektionen der oberen Atemwege (17/317, 5 % und 21/308, 7 %) [37].

In der Studie von Tohda 2002 war die Rate der unerwünschten Ereignisse bei den Laborwerten, die von den Prüfarzten als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden, in der Montelukast/ICS Gruppe geringfügig höher als in der Placebo/ICS Gruppe (13,5 % versus 7,6 %, Unterschied nicht statistisch signifikant,  $p=0,231$ ).

Die folgende Abbildung zeigt die Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den placebokontrollierten Studien von Lavolette 1999 und Vaquerizo 2003.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Vergleich von Raten  
Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.943$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.93 ( $p=0.355$ )

Abbildung 10: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 16-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

Das Risiko eines Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse war unter Montelukast/ICS geringer als unter Placebo/ICS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

#### *Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

In den aktivkontrollierten Studien waren die Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen der Montelukast/ICS Gruppe und der Salmeterol/ICS Gruppe gering.

In der Studie von Bjermer 2003 war die Gesamtrate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die von den Prüfarzten als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden, war in der Salmeterol/ICS Gruppe geringfügig höher als in der Montelukast/ICS Gruppe. Dieser Unterschied ließ sich nicht spezifischen unerwünschten Ereignissen zuordnen [28]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation waren Kopfschmerz (Montelukast/ICS: 17/747, 2,3 %; Salmeterol/ICS: 13/743, 1,7 %), Verschlechterung des Asthmas (7/747, 0,9 %; 8/743, 1,1 %) und Heiserkeit (8/747, 1,1 %; 7/743, 0,9 %) [28]. Auch die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war unter Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS leicht erhöht.

In der Studie von Grosclaude 2003 gab es für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für die mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Ilowite 2004 war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, war unter Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS leicht erhöht.

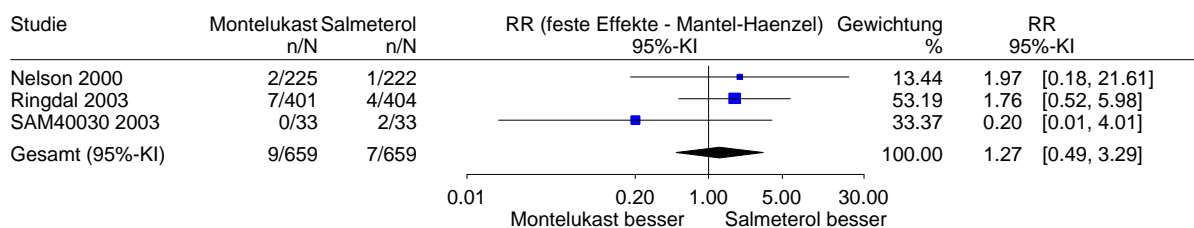
In der Studie von Nelson 2000 war der Prozentsatz von Patienten mit unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter beiden Behandlungen vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse bei mehr als 5 % der Patienten waren Infektionen der oberen Atemwege (Montelukast/ICS: 19/225, 8 %; Salmeterol/ICS: 19/222, 9 %), Halsentzündung (18/225, 8 % und 12/222, 5 %) sowie Kopfschmerz (10/225, 4 % und 20/222, 9 %) [22].

Bei Ringdal 2003 traten in beiden Gruppen vergleichbare Raten von unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf. Der Prozentsatz der häufigsten unerwünschten Ereignisse war unter beiden Behandlungen ähnlich. Die Ereignisse, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren Asthma-Exazerbation (Montelukast/ICS: 50/401,

12 %; Salmeterol/ICS: 39/404, 10%) [21]. In der Montelukast/ICS Gruppe haben mehr Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen als in der Salmeterol/ICS Gruppe.

Die folgenden Abbildungen präsentieren die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den aktivkontrollierten 12- und 48-Wochen-Studien.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Vergleich von Raten  
Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

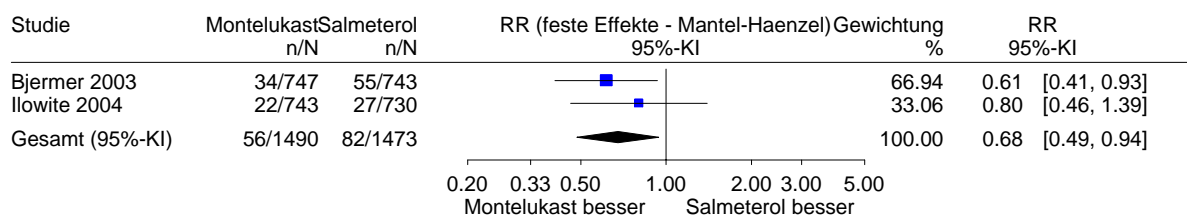


Heterogenität:  $Q=1.87$ ,  $df=2$  ( $p=0.393$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.49 ( $p=0.622$ )

Abbildung 11: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  
Vergleich von Raten  
Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

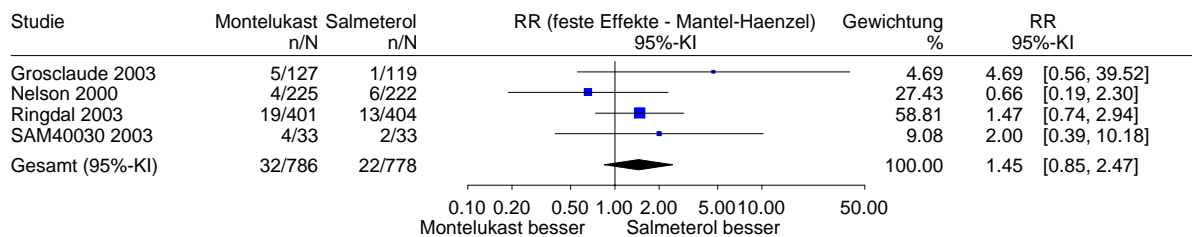


Heterogenität:  $Q=0.56$ ,  $df=1$  ( $p=0.455$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.31 ( $p=0.021$ )

Abbildung 12: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

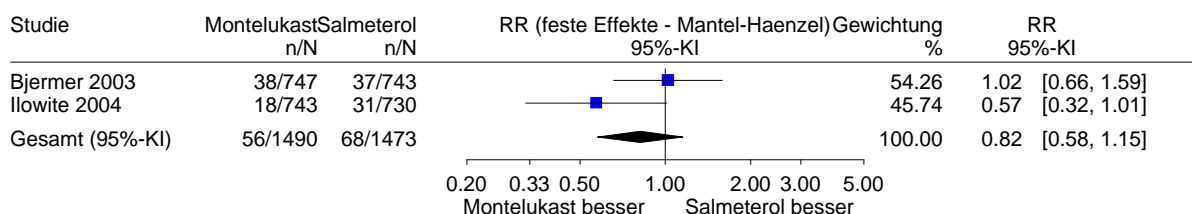


Heterogenität:  $Q=2.85$ ,  $df=3$  ( $p=0.416$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.36 ( $p=0.174$ )

Abbildung 13: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität:  $Q=2.5$ ,  $df=1$  ( $p=0.114$ ),  $I^2=60\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.16 ( $p=0.247$ )

Abbildung 14: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnis eines Modells mit zufälligen Effekten: RR 0,79; 95 % KI 0,45-1,39;  $p=0,407$ ;  $\tau^2=0,102$ )

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

In den Meta-Analysen war das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in den 12-Wochen-Studien unter beiden Behandlungen vergleichbar, in den 48-Wochen Studien dagegen unter Montelukast/ICS statistisch signifikant geringer als unter Salmeterol/ICS. Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren in den 12-Wochen-Studien unter Montelukast/ICS häufiger als unter Salmeterol/ICS. In den 48-Wochen-Studien war das Risiko eines Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse dagegen unter Montelukast/ICS geringer als unter Salmeterol/ICS. Die Ergebnisse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse waren allerdings in keiner der Analysen statistisch signifikant.

### *Verringerung der ICS Dosis*

In 4 der eingeschlossenen Studien wurde im Verlauf der Behandlung die ICS Dosis abgesenkt. Bei Kanniess 2002 und Riccioni 2005 wurde die ICS Dosis nach einem festen Schema verringert, bei Löfdahl 1999 und Tohda 2002 erfolgte die Verminderung der ICS Dosis abhängig von der Asthmakontrolle.

Die folgende Tabelle fasst die Daten zur ICS Reduktion zusammen.

Tabelle 19: Reduktion der ICS Dosis (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N <sup>a</sup>	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Kanniess 2002 (N=50)	ICS Reduktion nach festem Schema	Vergleichbare Zahl an Abbrüchen wegen Asthma-Exazerbation nach ICS Reduktion auf 25 % der Ausgangsdosis (siehe Kapitel 5.2.2.2)
Löfdahl 1999 (N=226)	ICS Reduktion abhängig von der Asthma-kontrolle	
	Mittlere letzte tolerierte ICS Dosis (SD), (µg/Tag) <sup>b</sup> , p-Wert für Gruppenunterschied	ML/ICS: 526 (716) µg/Tag Plc/ICS: 727 (743) µg/Tag p=0,046
	Prozentuale Reduktion der ICS Dosis (%), Gruppenunterschiede: adjustierter Mittelwert, (%) [95% KI]	ML/ICS: 47 % Plc/ICS: 30 %  Gruppenunterschied: 17,6 % [0,3; 34,8]
	Patienten mit Reduktion um 100 %, N (%)	ML/ICS: 45 (40) Plc/ICS: 33 (29)
	Patienten mit Reduktion ≥50 %, N (%)	ML/ICS: 70 (62) Plc/ICS: 57 (50)
	Patienten, bei denen keine Reduktion der ICS möglich war, N (%)	ML/ICS: 31 (28) Plc/ICS: 41 (36)
	Patienten, bei denen auch nach erneuter Erhöhung der ICS Dosis die Asthmakontrolle nicht wieder erreicht wurde, N (%)	ML/ICS: 18 (16) Plc/ICS: 34 (30)
Riccioni 2005 (N=45)	ICS Reduktion nach festem Schema	Numerisch höherer Prozentsatz an Exazerbationen nach Reduktion auf 50 % und 25% der Ausgangsdosis der ICS in der ICS Gruppe verglichen zur ML/ICS Gruppe (statistisch nicht signifikant, siehe Kapitel 5.2.2.2)
Tohda 2002 (N=191)	ICS Reduktion abhängig von der Asthma-kontrolle	„Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der prozentualen Änderung der ICS Dosis“ (Werte nicht genannt)
	Prozentuale Änderung der ICS Dosis	
a: randomisierte Patienten b: verschiedene ICS ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: Patientenzahl, Plc: Placebo, Salm: Salmeterol, SD: Standardabweichung		



Aussagen zur möglichen Reduktion der ICS Dosis bei additiver Therapie mit Montelukast können aufgrund des Studiendesigns hauptsächlich auf Basis der Studien von Löfdahl 1999 und Tohda 2002 getroffen werden (siehe Kapitel 5.1.6).

In der Studie von Löfdahl 1999 konnte die ICS Dosis bei Erhalt der Asthmakontrolle in der Montelukast/ICS Gruppe stärker abgesenkt werden als in der Placebo/ICS Gruppe. Die letzte tolerierbare ICS Dosis war statistisch signifikant niedriger, wenn zusätzlich Montelukast gegeben wurde. Auch die prozentuale Reduktion der ICS Dosis war in der Montelukast/ICS Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebo/ICS Gruppe. Unter additiver Therapie mit Montelukast waren der Prozentsatz der Patienten, die ganz auf ICS verzichten konnten bzw. bei denen eine Reduktion der ICS Dosis um mindestens 50 % möglich war, um jeweils etwa 10% größer als in der Placebo/ICS Kontrollgruppe. Die durch das vollständige Absetzen der ICS herbeigeführte Montelukast Monotherapie ist zur Behandlung des leichten bis mittelgradigen chronischen Asthmas in Deutschland nicht zugelassen. Es blieb unklar, welcher Anteil der mittleren Reduktion der ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe durch die Patienten, die die ICS vollständig absetzten, verursacht wurde. Gleichzeitig war der Anteil der Patienten, bei denen keine ICS Reduktion erreicht wurde, unter Montelukast/ICS geringer als unter Placebo/ICS. Die Zahl der Patienten, die nach Verlust der Asthmakontrolle durch zu starke Absenkung der ICS Dosis auch durch eine erneute Erhöhung der ICS Dosis keine gute Asthmakontrolle erreichten, war in der Montelukast/ICS Gruppe geringer als in der Placebo/ICS Gruppe. Ein methodisches Problem dieser Studie ist der Einschluss von Patienten, die mit verschiedenen ICS behandelt wurden. Die Autoren geben jedoch an, dass mit allen ICS vergleichbare Ergebnisse erreicht wurden.

In der Studie von Tohda 2002 gab es dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Reduktion der ICS Dosis. Genaue Daten, die dieses Ergebnis beschreiben, nennt die Publikation allerdings nicht.

In den Studien von Kanniss 2002 und Riccioni 2005 wurde die ICS Dosis in beiden Gruppen nach einem festen Schema abgesenkt. Bei Kanniss 2002 zeigte sich bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen nach ICS Dosisreduktion kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studie von Riccioni 2005 zeigte einen leichten Vorteil für die additive Therapie mit Montelukast, der allerdings durch die Schwächen des Studiendesigns (offene Studie, geringe Fallzahl) relativiert wird.

Das Hauptziel bei einer Reduktion der ICS Dosis ist die Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Kortikosteroide. In den vorliegenden Studien wurde nur in der Studie von Löfdahl 1999 eine geringere ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe verglichen zur Placebo/ICS Gruppe erreicht. Deshalb eignet sich nur diese Studie zum Vergleich des Effekts von Montelukast bezüglich des Nebenwirkungsprofils der Kombinationstherapie. Die Publikation der Studien von Löfdahl 1999 stellt nur minimale Informationen zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung. In der Placebo/ICS Gruppe wurde eine höhere

Rate von Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet als in der Montelukast/ICS Gruppe (9/113, 8 % versus 4/113, 4 %, siehe Tabelle 18, Unterschied nicht statistisch signifikant,  $p = 0,253$ , Fisher' Exact Test, eigener Test des IQWiG). In der Montelukast/ICS Gruppe war das unerwünschte Ereignis, dass zum Studienabbruch führte, in allen Fällen eine Verschlechterung des Asthmas. Generell wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen beobachtet [24]. Häufigkeiten ICS spezifischer Nebenwirkungen werden in der Publikation nicht beschrieben. Auf dieser Datenbasis ist keine Aussage zum Effekt der Verringerung der ICS Dosis in der Montelukast/ICS Kombinationstherapie bezüglich der ICS Nebenwirkung möglich.

### **5.2.2.5 Aktivitäten des täglichen Lebens und erkrankungsbezogene Lebensqualität**

Der Einfluss der additiven Therapie mit Montelukast auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die erkrankungsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Ergebnisse von Lebensqualitätsfragebögen charakterisiert.

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens und zur Lebensqualität stehen aus 4 Studien zur Verfügung. In allen Studien wurde ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), verwendet [49]. Der Fragebogen deckt mit 32 Items 4 Domänen ab:

- Einschränkung der Aktivitäten (11 Items)
- Asthmasymptomatik (12 Items)
- Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand (5 Items)
- Einfluss von Umwelteinflüssen (4 Items)

Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet, auf der 1 eine sehr große Beeinträchtigung bzw. Belastung und 7 keine Einschränkung bzw. keine Belastung bedeutet. In der Auswertung des Fragebogens wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Items gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet.

Für den AQLQ wurde in einer Studie die Minimal Important Difference (MID) ermittelt, das ist die kleinste Änderung des Scores, die vom Patienten bei einer Verbesserung der Lebensqualität als positiv und bei einer Verschlechterung der Lebensqualität als negativ wahrgenommen wird [50]. Als Ergebnis dieser Studie kann eine Änderung des Scores einer Domäne oder des Gesamtscores um 0,5 Punkte als MID und eine Änderung um 1,0 Punkte als moderate Änderung angesehen werden.

Die folgende Tabelle fasst die Daten des AQLQ zusammen.

Tabelle 20: Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Fragebogen AQLQ<sup>a</sup>, Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>N</b>	<b>Studien- beginn</b>	<b>Änderung verglichen zu Studienbeginn</b>	<b>Gruppenunter- schied</b> [95% KI]	<b>p-Wert</b> <b>Gruppen- unterschied</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999 <sup>b</sup> Montelukast/ICS Placebo/ICS			QoL in Methoden erwähnt, aber keine Ergebnisse genannt		
Riccioni 2002 <i>Aktivitäten</i>			Ergebnisse Studienende		
Montelukast/ICS	15	5,1	5,3	n.g.	
ICS	15	4,6	5,2		
<i>Asthmasymptome</i>					
Montelukast/ICS	15	5,1	4,9	n.g.	
ICS	15	4,9	5,3		
<i>Gefühle dem Gesund- heitszustand gegenüber</i>					
Montelukast/ICS	15	4,4	4,8	n.g.	
ICS	15	5,1	5,0		
<i>Umwelteinflüsse</i>					
Montelukast/ICS	15	4,4	4,7	n.g.	
ICS	15	4,6	4,9		
Vaquerizo 2003 <sup>b</sup> Montelukast/ICS Placebo/ICS	317 308		0,60 (0,05) 0,52 (0,05)	-0,08 (0,07)	0,34

(Fortsetzung)

Tabelle 20 (Fortsetzung): Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Fragebogen AQLQ<sup>a</sup>, Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	<b>N</b>	<b>Studien-</b> <b>beginn</b>	<b>Änderung verglichen zu</b> <b>Studienbeginn</b>	<b>Gruppenunter-</b> <b>schied</b> <b>[95% KI]</b>	<b>p-Wert</b> <b>Gruppen-</b> <b>unterschied</b>
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjerner 2003 <sup>c</sup>					
Montelukast/ICS	581 <sup>d</sup>	4,7 (1,0)	0,71 (0,04)	-0,05 <sup>d</sup>	0,381 <sup>d</sup>
Salmeterol/ICS	581 <sup>d</sup>	4,7 (1,0)	0,76 (0,04)	[-0,15; 0,06] <sup>d</sup>	
Hlowite 2004 <sup>c, d</sup>					
<i>Gesamtscore</i>					
Montelukast/ICS	655	4,74 (1,01)	0,78 (0,03)	-0,12	0,011
Salmeterol/ICS	647	4,79 (1,04)	0,90 (0,03)	[-0,22; -0,02]	
<i>Domänenscores</i>					
<i>Aktivitäten</i>					
Montelukast/ICS	655	4,88 (1,08)	0,82 (0,04)	-0,09	0,064
Salmeterol/ICS	647	4,92 (1,09)	0,91 (0,04)	[-0,19; 0,01]	
<i>Asthmasymptomatik</i>					
Montelukast/ICS	655	4,81 (0,97)	0,74 (0,03)	-0,16	0,001
Salmeterol/ICS	647	4,87 (1,02)	0,90 (0,03)	[-0,25; -0,06]	
<i>Gefühle dem Gesundheitszustand gegenüber</i>					
Montelukast/ICS	655	4,70 (1,30)	0,80 (0,04)	-0,17	0,004
Salmeterol/ICS	647	4,72 (1,34)	0,96 (0,04)	[-0,28; -0,05]	
<i>Umwelteinflüsse</i>					
Montelukast/ICS	655	4,57 (1,32)	0,74 (0,04)	-0,09	0,140
Salmeterol/ICS	647	4,66 (1,34)	0,83 (0,04)	[-0,20; 0,03]	
a: AQLQ: 7 Punkte Skala, 1: maximale Beeinträchtigung bzw. Belastung, 7: keine Beeinträchtigung bzw. Belastung, positive Veränderung: Verbesserung der Lebensqualität					
b: Mittelwert (SE), Gruppenunterschied: Placebo/ICS – Montelukast/ICS,					
c: Studienbeginn: Mittelwert (SD), Änderung: Adjustierter Mittelwert (SE)					
d: Daten ergänzt aus Studienberichten des Herstellers, Zahl der Patienten in der Auswertung geringer als Zahl der Patienten in der Studie					
AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n.g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler					

*Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

Die Ergebnisse der Studie von Riccioni 2002 haben wegen der geringen Patientenzahlen nur begrenzte Aussagekraft. In dieser Studie wurden die Domänen des AQLQ separat ausgewertet. Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Gruppen in allen 4 Bereichen geringfügig. Eine Ausnahme bildeten die Symptome in der Montelukast/ICS Gruppe und die Gefühle gegenüber dem Gesundheitszustand in der ICS Gruppe. Die mittleren Verbesserungen der Lebensqualität erreichten allerdings mit Ausnahme des Scores für die Aktivitäten in der ICS Gruppe nicht den als MID definierten Wert von 0,5.

In der Studie von Vaquerizo 2003 verbesserte sich die Lebensqualität (Gesamtscore) in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß. Die mittlere Verbesserung entsprach der minimalen vom Patienten wahrnehmbaren Veränderung.

Insgesamt zeigten die beiden Studien bezüglich der Lebensqualität keinen relevanten Vorteil einer additiven Therapie mit Montelukast.

#### *Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

In der Studie von Bjermer 2003 wurde in beiden Gruppen eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität gemessen, die mit etwa 0,7 Punkten über der MID lag. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei Ilowite 2004 war bei vergleichbaren Ausgangswerten die Verbesserung der Lebensqualität etwas ausgeprägter als bei Bjermer 2003. Insbesondere die Salmeterol/ICS Gruppe zeigte einen größeren Anstieg des Gesamtscores. Die Salmeterol/ICS Gruppe erreichte für den Gesamtscore und für die Domänen Asthmasymptomatik und Gefühle gegenüber dem Gesundheitszustand statistisch signifikant bessere Ergebnisse als die Montelukast/ICS Gruppe. Die Relevanz des Gruppenunterschieds bleibt zu diskutieren.

#### **5.2.2.6 Körperliche Belastbarkeit**

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten wurde in den Studien zum chronischen leichten bis mittelschweren Asthma nicht untersucht. Es können deshalb keine Aussagen dazu gemacht werden, ob eine additive Therapie mit Montelukast zum Erhalt oder der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit beiträgt.

#### **5.2.2.7 Asthmabedingte Letalität und Gesamtmortalität**

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Therapie mit Montelukast im Vergleich zu Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Therapie, jeweils additiv zu ICS, bezüglich der Verminderung asthmabedingter Letalität zu untersuchen. Gleiches gilt für die Gesamtmortalität. Es bleibt deshalb unklar, ob Montelukast einen Einfluss auf die asthmabedingte Letalität oder die Gesamtmortalität hat.

Aus den in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien wurde ein Todesfall berichtet. In der Studie von Bjermer 2003 verstarb eine Patientin in der Salmeterol/ICS Gruppe 15 Tage nach Behandlungsbeginn nach einer Asthma-Attacke. Der Prüfarzt bewertete den Todesfall als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung stehend.

### 5.2.2.8 Therapiezufriedenheit

In Ergänzung zu den im Berichtsplan genannten Therapiezielen wurde die Therapiezufriedenheit der Patienten bewertet. Darunter wurde die Beurteilung des Asthma-Status durch die Patienten sowie die Zufriedenheit mit der Therapie gefasst.

Eine Beurteilung des Asthma-Status durch die Patienten am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn wurde in zwei Studien durchgeführt, in einer weiteren Studie bewerteten die Patienten ihre Zufriedenheit mit der Therapie. Die Ergebnisse dieser Erhebungen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 21: Evaluation der Therapie durch die Patienten (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

<b>Kontrolle</b> <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N	<b>Zielgröße</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Placebokontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Laviolette 1999 N = 393	Beurteilung der Veränderung des Asthma-Status am Ende der Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn, 7 Punkte Skala (0 = sehr viel besser, 6 = sehr viel schlechter)  Adjustierter Mittelwert [95% KI] der Veränderung	ML/ICS: 1,59 [1,35; 1,83] Plc/ICS: 1,86 [1,63; 2,10]  Gruppenunterschied: p = 0,085
Vaquerizo 2003 N = 639	Beurteilung des Asthma-Status am Ende der Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn 7 Punkte Skala (0 = sehr viel besser, 3 = unverändert, 6 = sehr viel schlechter), für die Auswertung aggregiert: besser (Score 0-3), unverändert (Score 4), verschlechtert (Score 5-7)  % Patienten mit der jeweiligen Bewertung	Ergebnisse der einzelnen Behandlungsgruppen unklar  Status besser: 83 – 84 % in beiden Gruppen Status unverändert: 12 % Status verschlechtert: 4 – 5%
<b>Aktivkontrolliert</b> <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Ringdal 2003 N = 806	Erhebung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung am Ende der Behandlung 5 Punkte Skala, (sehr zufrieden bis sehr unzufrieden)  % Patienten, die sehr zufrieden oder zufrieden waren	ML/ICS: 83,5 % Salm/ICS: 92,9 %  Gruppenunterschied: p<0,05
ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: randomisierte Patienten, Plc: Placebo, Salm: Salmeterol		

### *Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie*

In der Publikation von Lavolette 1999 bewerteten die Patienten den Asthma-Status am Studienende unter beiden Therapien im Mittel als verbessert, es gab keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zwischen der Montelukast/ICS Therapie und der ICS Monotherapie.

Auch in der Studie von Vaquerizo 2003 beurteilten die Patienten den Asthma-Status am Ende der Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn. In der Bewertung der Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast oder mit Placebo. In beiden Gruppen beurteilte die Mehrheit der Patienten den Asthma-Status als verbessert.

### *Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS*

In der Studie von Ringdal 2003 war die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie. Der Anteil der zufriedenen Patienten war nach Behandlung mit Salmeterol statistisch signifikant größer als nach Behandlung mit Montelukast.

### **5.2.3 Ergebnisse zu Therapiezielen (Kinder)**

Für die Bewertung des Nutzens von Montelukast bei Kindern mit Asthma bronchiale stehen nur begrenzte Informationen zur Verfügung. Die Literaturrecherche hat lediglich 2 Studien mit relativ kleinen Fallzahlen identifiziert. Zu einer weiteren Studie [33] wurden nur vorläufige Ergebnisse publiziert. Eine Nachfrage wurde von den Autoren nicht beantwortet.

In den 2 eingeschlossenen Publikationen gibt es keine klar beschriebenen Ergebnisse zur Asthmasymptomatik, zu Krankenhausaufnahmen und ambulanter ärztlicher Behandlung, zu Aktivitäten des täglichen Lebens oder erkrankungsbezogener Lebensqualität, zur körperlichen Belastbarkeit oder zur asthmabedingten Letalität und Gesamtmortalität. In der Studie von Karaman 2004 wurden Daten zu den oben genannten Parametern mit Ausnahme der asthmabedingten Letalität und Gesamtmortalität erhoben, die Ergebnisse wurden aber in der Publikation nicht ausreichend genau beschrieben. Eine Nachfrage bei den Autoren wurde nicht beantwortet.

Im Folgenden werden die vorliegenden Ergebnisse zu Exazerbationen, zur Reduktion der ICS Dosis und zu unerwünschten Ereignissen präsentiert.

### *Exazerbationen*

Karaman 2004 berichtet, dass ein Patient in der Montelukast/ICS Gruppe die Studie wegen eines Asthmaanfalls abbrach. In der ICS Monotherapie Gruppe wurde kein Studienabbruch wegen einer Asthmaattacke beobachtet.

### *Reduktion der ICS Dosis*

In der placebokontrollierten Studie von Phipatanakul 2003 konnte innerhalb von 20 Wochen die ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe im Mittel um 17 % gesenkt werden, während sie in der Placebo/ICS Gruppe im Mittel um 64 % anstieg ( $p = 0,10$ ). In der Montelukast/ICS Gruppe konnten die ICS bei 6 Patienten (6/19, 32 %) und in der Placebo/ICS Gruppe bei 3 Patienten (3/17, 18 %) vollständig abgesetzt werden ( $p = 0,45$ ). Es blieb unklar, welcher Anteil der mittleren Reduktion der ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe durch die Patienten, die die ICS vollständig absetzten (Off-label Use), verursacht wurde.

### *Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie von Phipatanakul 2003 wurden unter Montelukast/ICS keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. In der Placebo/ICS Gruppe berichtete ein Patient ein unerwünschtes Ereignis.

Die Studie von Karaman 2004 ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Nebenwirkungsprofils zwischen einer ICS Monotherapie und Montelukast/ICS, detaillierte Ergebnisse pro Behandlungsgruppe werden in der Publikation allerdings nicht gezeigt. In der Montelukast/ICS Gruppe brach ein Patient (4,7 %) die Studie wegen einer Asthmaattacke ab, in der ICS Monotherapie Gruppe gab es zwei Studienabbrüche wegen Pneumonie (9,1 % der Patienten).

## **5.2.4 Subgruppenanalysen**

Für die Merkmale, für die im Berichtsplan eine Subgruppenanalyse vorgesehen war (siehe Abschnitt 4.4.5), standen in den Publikationen keine nach diesen Merkmalen stratifizierte Daten zur Verfügung. Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Asthma-Schweregrad und Raucherstatus waren deshalb nicht möglich. Auch bei den in den Studien verwendeten ICS Dosen waren Subgruppenanalysen nach Kortikosteroid Dosis im Rahmen einer Meta-Analyse nicht sinnvoll. In den 3 placebokontrollierten Studien mit konstanter ICS Dosis wurden 3 unterschiedliche ICS Dosierungen verwendet, in aktivkontrollierten Studien standen 4 Studien mit Fluticason 100 µg bid, einer Studie mit Fluticason 125 µg bid (110 µg bid ex actuator) und einer Studie mit Beclomethason 500 µg bid gegenüber.



Eine Betrachtung des Nutzens von Montelukast stratifiziert nach Alter wurde durch die getrennte Betrachtung der Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen ( $\geq 15$  Jahre, 2 Studien  $\geq 14$  Jahre) oder mit Kindern (6-14 Jahre) vorgenommen. Innerhalb der Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen standen keine altersstratifizierten Daten zur Verfügung.

### 5.2.5 Sensitivitätsanalysen

Zwei Studien wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, weil sie einen hohen Anteil an Patienten mit schwerem Asthma hatten (siehe Abschnitt 5.1.7). Die Ergebnisse dieser Studien werden in diesem Abschnitt im Sinne einer Sensitivitätsanalyse präsentiert.

In der Studie von Price 2003 [41] wurde eine Kombinationstherapie von Montelukast und Budesonid 800  $\mu\text{g}$  mit einer Monotherapie mit Budesonid 1600  $\mu\text{g}$  über 12 Wochen verglichen. Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in die Patienten zwischen 15 und 75 Jahren eingeschlossen wurden.

Tabelle 22: Ergebnisse der Studie von Price 2003

Zielgröße	ML/Bud 800 N <sup>a</sup> = 448	Bud 1600 N <sup>a</sup> = 441	Gruppenvergleich
Symptomscore Tag <sup>b</sup>	-0,34	-0,35	p = 0,908
Nächtliches Erwachen <sup>c</sup>	Studienbeginn: 12,3% unter Behandlung <sup>d</sup> : 2,3 %	Studienbeginn: 13,8% unter Behandlung <sup>d</sup> : 3,9 %	p = 0,353
Asthmafreie Tage <sup>c</sup>	86,7 %	82,2 %	p = 0,371
Tage mit Exazerbationen <sup>c</sup>	6,7 %	6,3 %	p = 0,781
Änderung erkrankungs- bezogener Lebensqualität <sup>f</sup>	0,71	0,59	p = 0,091
Unerwünschte Ereignisse	166 Patienten (37,1 %)	182 Patienten (41,3 %)	
a: randomisierte Patienten b: Symptomscore mit Skala 0 - 6; 0: keine Symptome; mittlere Änderung von Studienbeginn bis zum Studienende c: Median % der Tage d: Zeitraum unklar (gesamte Studienperiode oder Studienende) e: Median % f: AQLQ; siehe Abschnitt 5.2.2.5; Skala 1 – 7; 1: sehr große Beeinträchtigung; mittlere Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; Bud: Budesonid, ML: Montelukast, N: Patientenzahl			

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie wurden vergleichbare Ergebnisse erreicht, d.h. dass unter den Studienbedingungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen einer Kombinationstherapie aus Montelukast/Budesonid 800  $\mu\text{g}$  und einer Monotherapie mit Budesonid 1600  $\mu\text{g}$  bezüglich der beobachteten Parameter auftraten. Dieses Studienergebnis

bestätigt das ICS-Einsparpotenzial von Montelukast, das in der Studie von Löfdahl 1999 gezeigt wurde.

Die Arbeit von Fish 2001 [43] berichtet eine gepoolte Analyse von 2 Studien, in denen Montelukast/ICS mit Salmeterol/ICS über einen Zeitraum von 12 Wochen verglichen wurde. Beide Studien hatten ein randomisiertes, doppelblindes double-dummy Parallelgruppendesign. Informationen über die Einzelstudien standen nicht zur Verfügung. Die Charakteristika der Studienpopulationen in den beiden Studien sowie die Ergebnisse der Einzelstudien sind damit unklar. Das Alter der Patienten in dem Studienpool lag zwischen 15 und 83 Jahren.

Tabelle 23: Ergebnisse der gepoolten Analyse von Fish 2001

Zielgröße	ML/ICS N = 472 <sup>a</sup>	Sal/ICS N = 476 <sup>a</sup>	Gruppenvergleich
Symptomscore Tag <sup>b,c</sup>	Studienbeginn: 1,34 (0,04) Änderung unter Behandlung: -0,41 (0,04)	Studienbeginn: 1,40 (0,04) Änderung unter Behandlung: -0,55 (0,04)	p = 0,039
% symptomfreie Tage <sup>d</sup>	Studienbeginn: 10 (1,0) Änderung unter Behandlung: 16 (1,3)	Studienbeginn: 8 (0,8) Änderung unter Behandlung: 24 (1,5)	p < 0,001
Nächte mit Erwachen pro Woche <sup>d</sup>	Studienbeginn: 2,25 (0,12) Änderung unter Behandlung: -0,93 (0,09)	Studienbeginn: 2,02 (0,11) Änderung unter Behandlung: -1,06 (0,08)	p = 0,007
Exazerbationen	23 Patienten (5 %) 24 Exazerbationen	26 Patienten (6 %) 27 Exazerbationen	
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation	6 % der Patienten	7 % der Patienten	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 Patienten	5 Patienten	
Patientenzufriedenheit <sup>e</sup>	79 % zufrieden	84 % zufrieden	p = 0,021
a: behandelte Patienten in der gepoolten Analyse b: Symptomscore mit Skala 0 – 5, 0: keine Symptome; Mittelwert (Standardfehler) c: ML/ICS: N = 448; Salm/ICS: N = 452 d: ML/ICS: N = 448; Salm/ICS: N = 452 e: Gesamtzufriedenheit, ML/ICS: N = 386; Salm/ICS: N = 400 ICS: inhalative Kortikosteroide; ML: Montelukast, N: Patientenzahl; Salm: Salmeterol			

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol/ICS für die Zielgrößen, die die Asthmasymptomatik beschreiben. Die klinische Relevanz des Unterschieds für Nächte mit Erwachen pro Woche ist fraglich. Bezüglich Exazerbationen, unerwünschter Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt die gepoolte Analyse keinen

Unterschied zwischen den Therapieoptionen. Nach Salmeterol/ICS Behandlung waren mehr Patienten mit der Behandlung zufrieden als nach Montelukast/ICS Behandlung.

Zusätzlich zu der Betrachtung der Einzelergebnisse der ausgeschlossenen Studien wurden Meta-Analysen der Asthma-Exazerbationen und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Studien von Nelson 2000, Ringdal 2003, SAM40030 und Fish 2001 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Meta-Analysen zeigen die folgenden Abbildungen.

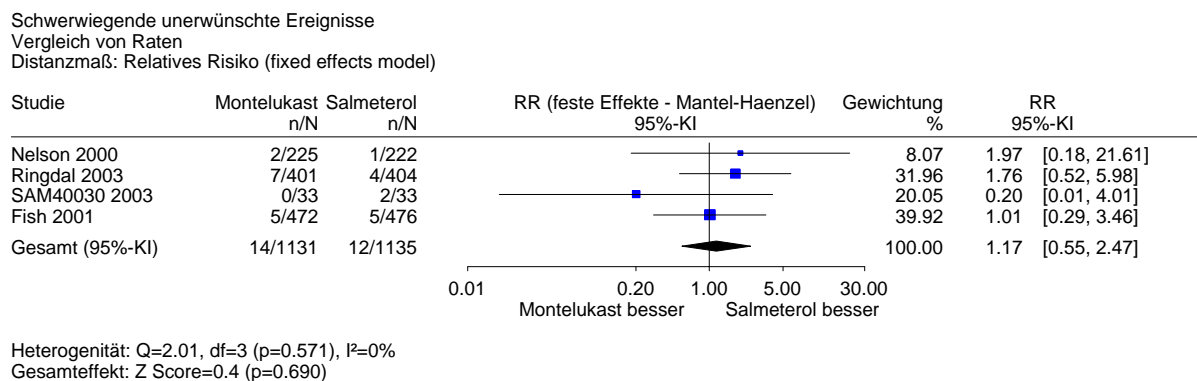
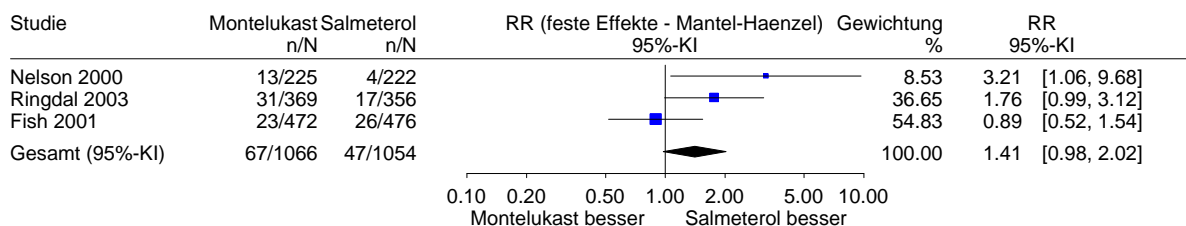


Abbildung 15: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Sensitivitätsanalyse der 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Das Ergebnis der Meta-Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den 12-Wochen-Studien (siehe Abbildung 12) änderte sich durch die Berücksichtigung der gepoolten Daten von Fish 2001 nicht. Auch in dieser Sensitivitätsanalyse war die Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses unter Montelukast/ICS und Salmeterol/ICS in den 12-Wochen-Studien vergleichbar.

Asthma-Exazerbationen  
 Vergleich von Raten  
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität:  $Q=5.39$ ,  $df=2$  ( $p=0.068$ ),  $I^2=62.9\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.84 ( $p=0.066$ )

Abbildung 16: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen (Ringdal 2003: mittelschwere und schwere Exazerbationen), Sensitivitätsanalyse der 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten: RR 1,53; 95 % KI 0,79-2,95;  $p=0,207$ ;  $\tau^2=0,206$ )

ICS: inhalatives Kortikosteroid, RR: relatives Risiko, n: Zahl der Patienten mit Exazerbationen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung

Die Berücksichtigung der Daten von Fish 2001 in der Meta-Analyse der Asthma-Exazerbation in den 12-Wochen-Studien führte zu einem anderen Ergebnis als die Meta-Analyse der Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 allein (siehe Abbildung 5). Die Sensitivitätsanalyse zeigte wie die Analyse von Nelson 2000 und Ringdal 2003 ein höheres relatives Risiko unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS, der Unterschied war aber nicht mehr statistisch signifikant.

### 5.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse zum leichten bis mittelschweren chronischen Asthma

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma sowie der Meta-Analysen in Heranwachsenden und Erwachsenen zusammen.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

	<b>Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie</b>	<b>Vergleich Montelukast vs Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)</b>
Symptom Score Tag	Laviolette 2003: ↑↑ <sup>a</sup> Vaquerizo 2003: ↑ Kanniess 2002: ↑ Meta-Analyse 16-W-Studien: ↑↑	Ilowite 2004: ↓↓ Nelson 2000: ↔
Symptom Score Nacht	Kanniess 2002: ↑	
Symptom-/asthmafreie Tage	Vaquerizo 2003: ↑↑	Grosclaude 2003: ↓↓ Ilowite 2004: ↓↓ Nelson 2000: ↓ Ringdal 2003: ↓↓ SAM40030 2003: ↓
Symptom-/asthmafreie Nächte		Grosclaude 2003: ↓↓ Ringdal 2003: ↓↓ SAM40030 2003: ↓
Nächtliches Erwachen	Laviolette 1999: ↑↑ Vaquerizo 2003: ↑↑	Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↓
Tage mit Exazerbationen	Laviolette 1999: ↑↑ Vaquerizo 2003: ↑↑	Grosclaude 2003: ↓↓
Patienten mit Exazerbationen	Laviolette 1999: ↑ Kanniess 2002: ↔	Bjermer 2003: ↔ <sup>a,b</sup> Ilowite 2004: ↓ <sup>a,c</sup> Nelson 2000: ↓↓ Ringdal 2003: ↓↓ Meta-Analyse 12-W-Studien: ↓↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↓
Krankenhausaufnahmen		Bjermer 2003: ↔ Grosclaude 2003: ↔ Ilowite 2004: ↔ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↔
Besuch der Notaufnahme		Bjermer 2003: ↔ Nelson 2000: ↔ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↔
Zusätzliche Arztbesuche		Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓↓ Nelson 2000: ↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↓

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

	<b>Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie</b>	<b>Vergleich Montelukast vs Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)</b>
Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Gesamtscore)	Vaquerizo 2003: ↔	Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓↓
Evaluation des Asthma-Status durch die Patienten	Laviolette 1999: ↔ Vaquerizo 2003: ↔	
Therapiezufriedenheit		Ringdal 2003: ↓↓
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (nicht schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	Vaquerizo 2003: ↔	Bjermer 2003: ↔ Grosclaude 2003: ↔ Ilowite 2004: ↔ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ SAM40030 2003: ↔
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		Bjermer 2003: ↑↑ Ilowite 2004: ↔ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ SAM40030 2003: ↔ Meta-Analyse 12-W-Studien: ↔ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↑↑
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Laviolette 1999: ↔ Vaquerizo 2003: ↔ Meta-Analyse 16-W-Studien: ↔	Bjermer 2003: ↔ Grosclaude 2003: ↓ Ilowite 2004: ↑ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ SAM40030 2003: ↔ Meta-Analyse 12-W-Studien: ↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↑
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation		Bjermer 2003: ↑ Grosclaude 2003: ↔ Ilowite 2004: ↑
Reduktion der ICS Dosis	Kanniess 2002: ↔ Löfdahl 1999: ↑↑ <sup>a, d</sup> Riccioni 2005: ↑ Tohda 2002: ↔	
<p>↑ auffälliger numerischer Vorteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz)                      ↑↑ statistisch signifikanter Vorteil für Montelukast                      ↓ auffälliger numerischer Nachteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz)                      ↓↓ statistisch signifikanter Nachteil für Montelukast                      ↔ kein Unterschied zwischen den Therapiealternativen                      a: konfirmatorische Analyse                      b: Test auf Nichtunterlegenheit; Nichtunterlegenheit gezeigt                      c: Test auf Nichtunterlegenheit; Nichtunterlegenheit nicht gezeigt                      d: Einfluss von Off-label Therapie auf das Gesamtergebnis unklar</p>		

### *Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie*

Bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma zeigte eine Montelukast/ICS Kombinationstherapie Vorteile im Vergleich zu einer ICS Monotherapie mit gleicher ICS Dosierung. Untersuchungen, die Montelukast/ICS versus ICS in einer höheren Dosierung in Patienten mit leichten bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, lagen nicht vor. In der einzigen Studie mit diesem Design, die durch die Recherche identifiziert wurde [41], wurden auch Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma lag für diese Studie nicht vor.

Die Asthmasymptomatik war unter Montelukast/ICS besser kontrolliert als unter ICS Monotherapie (Tabelle 13 und Tabelle 14). Das gilt sowohl für die Symptome während des Tages als auch für nächtliche Symptome. Die Zahl asthmafrier Tage war unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie größer als unter ICS Monotherapie (66 % asthmafrie Tage versus 42 % asthmafrie Tage, NNT pro zusätzlichem asthmafriem Tag: 10). Für das nächtliche Erwachen aufgrund der Asthmasymptomatik zeigten die Studien eine stärkere Abnahme der Nächte mit Erwachen unter Montelukast/ICS (1 Nacht pro Woche) als unter ICS Monotherapie (1 Nacht in 2 Wochen) bzw. einen geringeren Prozentsatz an Patienten mit nächtlichem Erwachen unter der Kombinationstherapie (26 % versus 32 %).

Unter Montelukast/ICS war die Zahl der Tage mit Exazerbationen geringer als unter ICS Monotherapie (Tabelle 16). Der Anteil der Patienten mit Exazerbationen war in einer Studie unter Montelukast/ICS Kombinationstherapie geringer als unter ICS allein (6 % versus 12 %). In einer anderen Studie, die allerdings eine sehr geringe Fallzahl hatte, war der Anteil an Patienten mit Exazerbationen nach Reduktion der ICS auf 25 % der Ausgangsdosis unter beiden Therapien gleich (2 bzw. 3 Patienten).

Zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten ärztlichen Behandlungen aufgrund des Asthmas lagen aus den Studien keine Daten vor.

Die Lebensqualität der Patienten und die Evaluation des Asthma-Status durch die Patienten waren unter beiden Therapiealternativen vergleichbar.

Die in den Publikationen und Studienberichten präsentierten Daten der einzelnen Studien zeigten keine Unterschiede bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse unter Montelukast/ICS im Vergleich zu ICS Monotherapie.

In einer Studie wurde gezeigt, dass unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie die ICS Dosis stärker reduziert werden konnte als unter ICS Monotherapie. Der Einfluss von Off-label Monotherapie auf dieses Studienergebnis blieb unklar. Eine weitere Studie zeigte diesbezüglich ebenfalls einen leichten Vorteil für Montelukast, in 2 anderen Studien gab es keinen Unterschied bezüglich der Möglichkeit einer Reduktion der ICS Dosis durch additive

Therapie mit Montelukast. Die 3 letztgenannten Studien wiesen bezüglich der untersuchten Fragestellung allerdings relevante methodische Mängel auf. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS Dosis, die in der ersten Studie erreicht wurde, zu einer Verminderung der ICS spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen.

*Vergleich Montelukast versus Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)*

Die Kombinationstherapie mit Salmeterol hatte bezüglich der Wirksamkeit Vorteile gegenüber der Kombinationstherapie mit Montelukast. Unter Salmeterol/ICS gab es allerdings Hinweise auf möglicherweise stärker ausgeprägte Nebenwirkungen als unter Montelukast/ICS.

Die überwiegende Mehrzahl der Studienergebnisse zur Asthmasymptomatik ergab einen Vorteil für Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS. In einer Studie zeigten Montelukast und Salmeterol vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Symptome am Tag, in einer weiteren bezüglich des nächtlichen Erwachens durch Asthmasymptome (Tabelle 13 und Tabelle 14). Für die symptomfreien Tage lagen die Unterschiede zwischen 4 % und 14 % mehr symptomfreien Tagen bzw. 1 zusätzlichen symptomfreien Tag in 2 Wochen unter Salmeterol/ICS. Der Anteil der symptomfreien Nächte war unter Salmeterol/ICS Kombinationstherapie zwischen 6 % und 8 % größer als unter Montelukast/ICS. Nächtliches Erwachen trat unter Salmeterol/ICS in 0,06 bzw. 0,23 Nächten pro Woche weniger auf als unter Montelukast/ICS.

Das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukast/ICS im Vergleich zu Salmeterol/ICS erhöht (Tabelle 16). Die Unterschiede schwankten zwischen den Studien stark und reichten von einem um 5 % erhöhten Risiko bei Bjermer 2003 bis zu einem 3-fachen Risiko bei Nelson 2000. Generell war der Vorteil von Salmeterol in den 12-Wochen-Studien stärker ausgeprägt als in den 48-Wochen Studien. Eine Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol in einem Pool der 12-Wochen-Studien (RR 2,03; 95 % KI 1,23 - 3,37) und einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol in einem Pool der 48-Wochen-Studien (RR 1,12; 95 % KI 0,96 - 1,30).

Bezüglich der Zahl der Krankenhausaufnahmen gab es keinen Unterschied zwischen den Therapiealternativen. Die ambulanten Arztbesuche waren in einer Studie zwischen beiden Behandlungen vergleichbar. In 2 Studien suchten die Patienten in der Montelukast/ICS Gruppe häufiger einen Arzt auf als in der Salmeterol/ICS Gruppe, dieser Gruppenunterschied war in einer Studie statistisch signifikant. Eine Meta-Analyse der ambulanten Arztbesuche in den 48-Wochen-Studien zeigte ein um 21 % erhöhtes Risiko für einen Arztbesuch unter Montelukast. Dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant.

Die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten zeigte in einer Studie vergleichbare Ergebnisse, in einer weiteren Studie wurde die Lebensqualität unter Salmeterol/ICS besser



bewertet als unter Montelukast/ICS. Der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings gering, die Relevanz des Vorteils für Salmeterol ist unklar. Die Therapiezufriedenheit war in einer Studie unter der Salmeterol/ICS Kombinationstherapie größer als unter Montelukast/ICS.

Die aus den einzelnen Studien verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten ein in weiten Teilen vergleichbares Nebenwirkungsprofil (Tabelle 18). Es gab jedoch vereinzelt Hinweise auf stärkere Nebenwirkungen unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS. Aus den verfügbaren Daten lässt sich die Relevanz dieser Beobachtungen nicht beurteilen. Im Einzelnen traten folgende Unterschiede auf: bei Bjermer 2003 betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Salmeterol/ICS 7,4 % (55 Patienten), unter Montelukast/ICS 4,6 % (34 Patienten). Ein Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurde bei Ilowite 2004 für 4,2 % der Patienten (31 Patienten) in der Salmeterol/ICS Gruppe und für 2,4 % (18 Patienten) in der Montelukast/ICS Gruppe berichtet. Einen Zusammenhang der Studienmedikation mit einem unerwünschten Ereignis sahen die Prüfarzte bei Bjermer 2003 bei 10,0 % der Patienten (74 Patienten) unter Salmeterol/ICS und bei 6,3 % (47) unter Montelukast/ICS. Bei Ilowite 2004 traten bei 10,0 % der Patienten (73) unter Salmeterol/ICS und bei 8,6 % der Patienten (64) unter Montelukast/ICS unerwünschte Ereignisse auf, die von den Prüfarzten als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden. Eine Meta-Analyse der Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergab für den Pool der 12-Wochen-Studien keinen Unterschied zwischen den Therapiealternativen, im Pool der 48-Wochen-Studien traten allerdings statistisch signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS auf. In einer Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte der 12-Wochen-Pool einen Vorteil für Salmeterol/ICS, der 48-Wochen-Pool einen Vorteil für Montelukast/ICS. Diese Ergebnisse waren jeweils nicht statistisch signifikant.

Generell gab es bei der Betrachtung vergleichbarer Einzelstudien wenig gegenläufige Ergebnisse, also Ergebnisse, die für einen Parameter in einer der Studien einen Vorteil für Montelukast und in einer anderen einen Nachteil für Montelukast zeigen. Bei den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergab die Studie von Grosclaude 2003 einen Vorteil für Salmeterol während die Studie von Ilowite 2004 einen Vorteil für Montelukast zeigte. Berücksichtigt man bei der Wertung der Ergebnisse die Studienqualität, so handelt es sich bei den Resultaten aus der Studie von Ilowite 2004 voraussichtlich um die valideren Daten, da die Qualität der Studie besser ist als die der Studie von Grosclaude 2003 (siehe auch Tabelle 10). Insbesondere fällt ins Gewicht, dass die Studie von Grosclaude 2003 offen war, während es sich bei Ilowite 2004 um eine verblindete Studie handelt.

In den eingeschlossenen Publikationen lagen keine Daten zur körperlichen Belastbarkeit der Patienten vor. Die Studien waren außerdem hinsichtlich des Designs und der Studiendauer

nicht darauf ausgelegt, den Einfluss der Therapiealternativen auf die asthmabedingte Letalität und die Gesamtmortalität zu untersuchen. Aussagen bezüglich dieser Zielgrößen sind deshalb nicht möglich.

*Ergebnisse aus Studien mit Kindern*

Generell war die Datenlage zur Nutzenbewertung einer Montelukast/ICS Kombinationstherapie für Kinder mit leichtem bis mittelschweren chronischen Asthma unzureichend.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Kindern)

	<b>Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie</b>
Exazerbationen	Karaman 2004 ↔
Reduktion der ICS Dosis	Phipatanakul 2003 ↑ <sup>a</sup>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Karaman 2004 ↔ Phipatanakul 2003 ↔
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Phipatanakul 2003 ↔
↑ auffälliger numerischer Vorteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↑↑ statistisch signifikanter Vorteil für Montelukast ↓ auffälliger numerischer Nachteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↓↓ statistisch signifikanter Nachteil für Montelukast ↔ kein Unterschied zwischen den Therapiealternativen a: konfirmatorische Analyse b: Einfluss von Off-label Therapie auf das Gesamtergebnis unklar	

Aus den 2 identifizierten Studien zum Vergleich einer additiven Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie lagen nur begrenzt Daten zu Exazerbationen, zur möglichen Reduktion der ICS Dosis und zu unerwünschten Ereignissen vor.

In der Studie von Karaman 2004 wurde eine Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe beobachtet. Weitere Informationen zu Exazerbationen liegen nicht vor.

In der Studie von Phipatanakul konnte die ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe gesenkt werden, während sie in der ICS Monotherapiegruppe anstieg. Die Zahl der Patienten, bei denen die ICS vollständig abgesetzt werden konnten, war unter Montelukast/ICS größer als unter Placebo/ICS. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant. Der Einfluss von Off-label Monotherapie auf das Studienergebnis blieb unklar.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigten die Studien keine Unterschiede zwischen den untersuchten Therapiealternativen.

## 5.3 Belastungsasthma

### 5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

#### 5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die wichtigsten Aspekte des Studiendesigns und die antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien zum Belastungsasthma werden in Tabelle 26 bis Tabelle 29 präsentiert. Tabelle 30 und Tabelle 31 beschreiben die Charakteristika der in den einzelnen Studien behandelten Patienten.

Die Recherche hat 3 Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (15 bis 45 Jahre) und eine Studie mit Kindern (6 bis 14 Jahre) identifiziert.

#### *Studiendesign*

Bei allen eingeschlossenen Arbeiten handelte es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Die 3 Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen waren placebokontrolliert. Von diesen 3 Studien hatten 2 ein cross-over Design. In diesen Studien betrug die Behandlungsdauer in den einzelnen Perioden 2 bis 5 Tage. Die dritte placebokontrollierte Studie war eine Parallelgruppenstudie mit 12 Wochen Behandlungsdauer. Aktivkontrollierte Studien mit in Deutschland zugelassenen Vergleichstherapien wurden in der Recherche nicht gefunden.

Die Studie mit Kindern war eine placebokontrollierte cross-over Studie mit jeweils 2 Tagen Behandlungsdauer für Montelukast bzw. Placebo.

Bei den primären Zielparametern bzw. den primären Auswertungen in den eingeschlossenen Studien handelte es sich um Lungenfunktionsdaten zur Beschreibung der Bronchokonstriktion unter Belastung. Diese Daten beschreiben keine patientenrelevanten Endpunkte. Aus den Studien standen nur begrenzt Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.3.2).

#### *Antiasthmatische Therapie*

In allen Studien erhielten die Patienten als Testintervention eine Montelukast Monotherapie (Einschlusskriterium für die Nutzenbewertung). In den Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen wurde Montelukast in einer Dosierung von 10 mg sid eingesetzt, in der Studie mit Kindern betrug die Dosis 5 mg sid.

In der Studie von Steinshamn 2002 erhielten 5 von 16 Patienten ICS als Begleitmedikation. Die Dosierung der ICS, die von den Patienten bereits vor der Studie eingesetzt wurden, wurde im Lauf der Studie konstant gehalten.

Außer in der Studie von Steinshamn 2002 war keine antiasthmatische Medikation vor der Studie erlaubt. Davon ausgenommen waren kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, die auch während der Studie mit gewissen Beschränkungen bezüglich des Einsatzes vor einem Belastungstest als Bedarfsmedikation eingesetzt werden konnten.

#### *Charakteristika der Studienpopulationen*

Die Studienpopulationen der Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen waren vergleichbar. Das mittlere Alter der Patienten war mit 24 bis 28 Jahren eher niedrig. In die Studie von Leff 1998 wurden auch Heranwachsende ab 15 Jahren eingeschlossen. In den Studien von Bronsky 1997 und Steinshamn 2002 wurden mehr Männer als Frauen behandelt während in der Studie von Leff 1998 der Anteil von Männern und Frauen etwa gleich war. Die mittlere Einsekundenkapazität zu Studienbeginn lag in allen Studien über 80 % des Sollwerts.

In der Parallelgruppenstudie von Leff 1998 waren die Behandlungsgruppen bezüglich ihrer demographischen Charakteristika und bezüglich der Einsekundenkapazität und der Erkrankungsdauer vergleichbar.

In der Studie mit Kindern betrug das mittlere Alter 12 Jahre. Es wurden Kinder ab 6 Jahren eingeschlossen. In dieser Studie wurden mehr Jungen als Mädchen untersucht.

Tabelle 26: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Studiendesign	Studiendauer bzw. Anzahl der Belastungstests	Zahl der randomisierten Patienten	Belastungstest	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Placebokontrolliert</b>					
Bronsky 1997	RCT, doppelblind, cross-over	2 Tage Behandlung, 2 Belastungstests (Tag 3, Tag 4), 2-9 Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 27 <sup>b</sup>	6 Min Laufband, Belastung $\geq 80\%$ der altersentsprechenden max. Herzfrequenz	primäre Zielkriterien: FEV <sub>1</sub> andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
Leff 1998	RCT, doppelblind, parallel	12 Wochen Behandlung + 2 Wochen Auswaschzeit, 5 Belastungstests (Studienbeginn, W 4, W 8, W 12, W 14)	Gesamtzahl: 110 ML: 54 Plc: 56	2 Min Aufwärmen 6 Min Laufband, Belastung 80-90% der altersentsprechenden max. Herzfrequenz (220-Alter) + Inhalation von komprimierter trockener Luft	primäre Zielkriterien: FEV <sub>1</sub> andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
Steinshamn 2002	RCT, doppelblind, cross-over	$\geq 5$ Tage Behandlung, 2 Belastungstests (jeweils am Ende der Behandlungszeit, im Abstand von 11-14 Tagen), $\geq 5$ Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 16	3 Min Aufwärmen in Klimakammer (bei -15°C): Laufband 6 Min, Belastung 80% V'O <sub>2 max</sub> 4 Min Pause 6 Min Laufband, Belastung 60% V'O <sub>2 max</sub> 3 Min Pause weiter unter steigender Belastung bis zur Erschöpfung	primäre Zielkriterien: n.g. andere Zielkriterien: Borg-Score (subjektives Belastungsempfinden)
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele</p> <p>b: die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Behandlungsperioden variiert</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität, Min: Minuten, ML: Montelukast, Plc: Placebo, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, V'O<sub>2 max</sub>: maximale Sauerstoffaufnahme, W: Wochen; n.g.: nicht genannt</p>					

Tabelle 27: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	Studiendesign	Studiendauer bzw. Anzahl der Belastungstests	Zahl der randomisierten Patienten	Belastungstest	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Placebokontrolliert</b>					
Kemp 1998	RCT, doppelblind, cross-over	2 Tage Behandlung, 4 Belastungstests (2 zu Studienbeginn, jeweils 1 Test 20-24 Stunden nach der 2. Dosis), $\geq 4$ Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 27	6 Min Laufband, Belastung mit Herzfrequenz 160-190 Schläge / min Inhalation von „komprimierter trockener Luft“ bei konstanter Raumtemperatur	primäre Zielkriterien: n.g. andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele                      Min: Minuten, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, n.g.: nicht genannt</p>					

Tabelle 28: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere antiasthmatische Behandlung
<b>Placebokontrolliert</b>				
Bronsky 1997	Montelukast 10 mg sid <sup>a</sup> 2 Tage	Placebo sid 2 Tage	keine antiasthmatische Medikation bis 3 Monate vor Studienbeginn (Ausnahme: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Leff 1998	Montelukast 10 mg sid, abends 12 Wochen	Placebo sid, abends 12 Wochen	keine antiasthmatische Medikation bis 2 Wochen vor Studienbeginn	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Steinshamn 2002	Montelukast 10 mg sid (22.00 Uhr) ≥ 5 Tage	Placebo sid (22:00 Uhr) ≥ 5 Tage	antiasthmatische Medikation <sup>b</sup>	kurzwirksame und langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten Antihistaminika <sup>c</sup>
<p>a: in der Studie wurden außerdem die Dosierungen 50 mg, 2 mg und 0,4 mg untersucht (diese Dosierungen sind nicht zugelassen und wurden deshalb in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt)</p> <p>b: 5 Patienten erhielten ICS während der gesamten Studie in unveränderter Dosierung, kein Patient erhielt Mastzellstabilisatoren und Ipratropiumbromid</p> <p>c: kurz- bzw. langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten mussten 8 Stunden bzw. 48 Stunden vor jedem Belastungstest abgesetzt werden; Antihistaminika mussten 7 Tage vor jedem Belastungstest abgesetzt werden</p> <p>bid: zweimal tägliche Gabe, ICS: inhalatives Kortikosteroid, sid: einmal tägliche Gabe</p>				

Tabelle 29: Antiasthmatische Therapie in der eingeschlossenen Studie (Studie mit Kindern)

<b>Kontrolle Studie</b>	<b>Montelukast Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>Vorbehandlung vor der Studie</b>	<b>Weitere antiasthmatische Behandlung</b>
<b>Placebokontrolliert</b>				
Kemp 1998	Montelukast 5 mg sid, abends, 2 Tage	Placebo sid, abends 2 Tage	Keine Methylxantine, Cromoglycinsäure, orale oder langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, m-Cholinozeptor-Antagonisten, Terfenadin oder Loratadin innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn, keine Steroide innerhalb 1 Monat vor Studienbeginn, kein Astemizol innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
sid: einmal tägliche Gabe				



Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre]	Geschlecht m / w [%]	FEV <sub>1</sub> zu Studienbeginn <sup>b</sup> [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung <sup>b</sup> [Jahre]	Studien-abbrecher N (%)
<b>Placebo kontrolliert</b>						
Bronsky 1997 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	27	24 (18-45) <sup>c</sup>	74 / 26	82,0 (60,5-109,2) <sup>c</sup>	n.g.	0
Leff 1998 Montelukast	54	25 (15-39) <sup>d</sup>	52 / 48	83,2 (10,9)	16 (9)	6 (11)
Placebo	56	25 (15-45) <sup>d</sup>	52 / 48	83,5 (11,0)	14 (7,5)	7 (13)
Steinshamn 2002 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	16	28 (20-44) <sup>d</sup>	75 / 25	102,3 (83-125) <sup>c</sup>	n.g.	0
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: wenn nichts anderes genannt als Mittelwert (Standardabweichung) c: Median (Spannweite) d: Mittelwert (Spannweite) FEV <sub>1</sub> : Einsekundenkapazität, m: männlich, N: Zahl der Patienten, n.g.: nicht genannt, w: weiblich						

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulation (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	N	Alter [Jahre] <sup>a</sup>	Geschlecht m / w [%]	FEV <sub>1</sub> zu Studienbeginn <sup>b</sup> [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung [Jahre]	Studien-abbrecher N (%)
<b>Placebo kontrolliert</b>						
Kemp 1998 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	27	12 (6-14)	74 / 26	87 (12)	n.g.	2 (7)
a: Median (Spannweite) b: Mittelwert (Standardabweichung) FEV <sub>1</sub> : Einsekundenkapazität, m: männlich, N: Zahl der Patienten, w: weiblich						

### **5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität**

Tabelle 32 und Tabelle 33 fassen die Informationen zur Studien- und Publikationsqualität der eingeschlossenen Arbeiten zusammen.

Alle Studien hatten ein doppelblindes Design. Die Randomisierung und das Concealment der Gruppenzuweisung (allocation concealment) waren mit Ausnahme der Studie von Steinshamn 2002 klar, die Fallzahlplanung war in der Mehrzahl der Publikationen unvollständig beschrieben. Die Angaben zu den Studienabbrechern waren ausreichend. In 2 der 4 Studien war die ITT Analyse nicht adäquat, in der Regel, weil Patienten ohne Daten unter Behandlung nicht in die Analyse mit einbezogen wurden. Relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Publikationen wurden nicht beobachtet.

Zwei der 4 Studien wiesen bezüglich der Studien- und Publikationsqualität grobe Mängel auf. Die Gründe für diese Bewertung werden in den Fußnoten der Tabellen angegeben.

Tabelle 32: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung <sup>a</sup>	Fallzahlplanung <sup>b</sup>	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Datenkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität <sup>c</sup>
<b>Placebo kontrolliert</b>							
Bronsky 1997	ja / ja	ja	unvollständig	keine Studienabbrecher	ja	nein	keine Mängel
Leff 1998	ja / ja	ja	unvollständig	ja / ja	nein	nein	leichte Mängel <sup>d</sup>
Steinshamn 2002	ja / unklar	ja	nein	keine Studienabbrecher	ja	nein	grobe Mängel <sup>e</sup>
<p>a: Verblindung von Patient und Prüfarzt und Endpunkterhebung                      b: unvollständige Fallzahlplanung: Angaben unzureichend, Angaben zur angenommenen Standardabweichung fehlen                      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: leichte Mängel trotz inadäquater ITT-Analyse wegen geringer Zahl fehlender Werte                      e: grobe Mängel wegen fehlender Definition des primären Zielparameters                      ITT: intention-to-treat</p>							

Tabelle 33: Studien- und Publikationsqualität (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung <sup>a</sup>	Fallzahlplanung <sup>b</sup>	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Datenkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität <sup>c</sup>
<b>Placebo kontrolliert</b>							
Kemp 1998	ja / ja	ja	unvollständig	ja / ja	nein <sup>d</sup>	nein	grobe Mängel <sup>e</sup>
<p>a: Verblindung von Patient und Prüfarzt und Endpunkterhebung                      b: unvollständige Fallzahlplanung: Angaben unzureichend                      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: ausgewertet wurden nur die Patienten, die beide Behandlungsperioden abgeschlossen haben; 2 von 27 Patienten, die die Studie nach der ersten Behandlungsperiode abgebrochen haben (für beide Patienten Abbruch nach Montelukast-Behandlung in der Placebo-Periode; 1 Patient wegen Asthma Exazerbation, 1 Patient wegen Protokollverletzung) wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt                      e: grobe Mängel wegen inadäquater ITT Analyse                      ITT: intention-to-treat</p>							

### **5.3.2 Ergebnisse zu Therapiezielen**

In den Publikationen der Studien zum Belastungsasthma erfolgte die Bewertung der Testinterventionen hauptsächlich auf Basis von Lungenfunktionsdaten. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurden nur in wenigen Studien erhoben. Aus den Publikationen lagen Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zur körperlichen Belastbarkeit der Patienten vor. Die Ergebnisse für diese patientenrelevanten Endpunkte werden in den folgenden Abschnitten präsentiert. Studienergebnisse zur Asthmasymptomatik und zu Asthma-Exazerbationen unter Belastung, zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Belastungsasthmas sowie zu Aktivitäten des täglichen Lebens und zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität standen nicht zur Verfügung. Die Studien waren darüber hinaus nicht geeignet, die asthmabedingte Letalität und die Gesamtmortalität zu beurteilen.

#### **5.3.2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Unerwünschte Ereignisse wurden aus 3 Studien berichtet. In 2 der Studien (Bronsky 1997 und Kemp 1998) wurden die Patienten nur jeweils 2 Tage behandelt, die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studien ist deshalb gering.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 34: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern)

<b>Kontrolle</b> Studie (Behandlungsdauer) N	<b>Gesamtrate</b> <b>unerwünschter</b> <b>Ereignisse</b>  N (%)	<b>Schwerwiegende</b> <b>unerwünschte</b> <b>Ereignisse</b>  N (%)	<b>Studienabbruch</b> <b>wegen</b> <b>unerwünschter</b> <b>Ereignisse</b>  N (%)	<b>Weitere</b> <b>Ergebnisse</b>
<b>Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen</b>				
<b>Placebokontrolliert</b>				
Bronsky 1997 (2 Tage) N=27				
Montelukast	5 UE	n.g.	n.g.	
Placebo	7 UE			
Leff 1998 (12 Wochen) N=110				häufigste unerwünschte Ereignisse, siehe Text
Montelukast	n.g.	n.g.	2 (4)	
Placebo			4 (7)	
<b>Studien mit Kindern</b>				
<b>Placebokontrolliert</b>				
Kemp 1998 (2 Tage) N=50				
Montelukast	6 UE	n.g.	n.g.	
Placebo	8 UE			
ICS: inhalatives Kortikosteroid, N: Patientenzahl, n.g.: nicht genannt, UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie von Bronsky 1997 war die Zahl der unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Publikation von Leff 1998 gab es keine Angaben zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Ein Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse war in der Placebo Gruppe geringfügig häufiger als in der Montelukast Gruppe (in allen Fälle Abbruch wegen Verschlechterung des Asthmas). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerz (Montelukast: 20 %, Placebo: 32 %), Infektionen der oberen Atemwege (28 % und 23 %) und Verschlechterung des Asthmas (4 % und 10 %). In beiden Gruppen wurde bei jeweils einem Patienten eine transiente Erhöhung von Enzymen, die einen Leberparenchymschaden anzeigen können, über das dreifache der oberen Normgrenze beobachtet.

Die Daten zur Beurteilung der Sicherheit bei der Behandlung von Kindern waren sehr begrenzt. Es lagen ausschließlich Ergebnisse einer Studie mit 2 Tagen Behandlungsdauer vor. In dieser Studie (Kemp 1998) war die Zahl der unerwünschten Ereignisse unter Montelukast und unter Placebo vergleichbar.

### 5.3.2.2 Körperliche Belastbarkeit

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten wurde in einer Studie (Steinshamn 2002) durch die Belastungszeit bis zur Erschöpfung und durch das subjektive Belastungsempfinden der Patienten gemessen auf der Borg Skala evaluiert [51]. Die verwendete Borg Skala umfasste die Stufen 0 bis 10, wobei 0 „überhaupt nicht anstrengend“ und 10 „sehr, sehr anstrengend“ bedeutet, d.h. je höher der Borg Score, desto größer das subjektive Belastungsempfinden.

Tabelle 35: Körperliche Belastbarkeit<sup>a</sup> (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Belastungszeit bis zur Erschöpfung [Sekunden]	Borg Score bei 80% der max. Belastungsintensität <sup>b</sup>	Borg Score bei max. Belastung <sup>b</sup>
<b>Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen</b>			
<b>Placebokontrolliert</b>			
Steinshamn 2002			
Montelukast	319 (196-900) <sup>c,d</sup>	5,3 (1,8)	7,4 (1,9)
Placebo	278 (81-427) <sup>c,d</sup>	6,0 (1,7)	7,9 (1,6)
a: Borg Skala von 0 bis 10 mit 0 = „überhaupt nicht anstrengend“ und 10 = „sehr, sehr anstrengend“ b: Mittelwert (Standardabweichung) c: Median (Spannweite) d: p-Wert des Gruppenvergleichs: p=0,03 max: maximal			

In der Studie von Steinshamn 2002 war die Belastungszeit bis zur Erschöpfung nach einer mindestens fünftägigen Einnahme von Montelukast statistisch signifikant länger als nach Behandlung mit Placebo. Der Borg Score bei 80% der maximalen Belastungsintensität und unter maximaler Belastung war in der Montelukast Gruppe geringer als in der Placebo Gruppe, d.h. die Patienten hatten nach der Montelukasttherapie ein niedrigeres subjektives Belastungsempfinden als nach Placebogabe. Die Methodik der statistischen Tests für den Borg Score bleibt in der Publikation von Steinshamn 2002 unklar. Die Testergebnisse werden deshalb in dieser Bewertung nicht berücksichtigt.

### 5.3.3 Subgruppenanalysen

In den Studien zum Belastungsasthma standen keine nach Merkmalen für die geplanten Subgruppenanalysen stratifizierte Daten zur Verfügung.

### 5.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Belastungsasthma

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studien zum Belastungsasthma bei Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern zusammen.

Tabelle 36: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum Belastungsasthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern)

	<b>Montelukast Monotherapie im Vergleich zu Placebo</b>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (nicht schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	Bronsky 1997 ↔ Kemp 1998 ↔
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.g.
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Leff 1998 ↔
Körperliche Belastbarkeit: Belastungszeit bis zur Erschöpfung	Steinshamn 2002 ↑↑
Körperliche Belastbarkeit: subjektives Belastungsempfinden bei maximal möglicher Belastung	Steinshamn 2002 ↑
↑ auffälliger numerischer Vorteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↑↑ statistisch signifikanter Vorteil für Montelukast ↓ auffälliger numerischer Nachteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↓↓ statistisch signifikanter Nachteil für Montelukast ↔ kein Unterschied zwischen den Therapiealternativen	

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Montelukast Monotherapie war in den vorhandenen Studien einer Placebobehandlung vergleichbar. Dieses Ergebnis gilt für Erwachsene (Bronsky 1997) und für Kinder (Kemp 1998). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Patienten in beiden Studien lediglich 2 Tage behandelt wurden. Auch die Rate von Studienabbrüchen in der Studie von Leff 1998 war unter Montelukast und unter Placebo vergleichbar.

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten war nach Behandlung mit Montelukast besser als nach Placebogabe.

#### 5.4 Zusammenfassung

Die Zusammenfassungen der Ergebnisse werden getrennt für die 2 untersuchten Indikationen leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma und Belastungsasthma in den Abschnitten 5.2.6 und 5.3.4 präsentiert.



## 6 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Nutzenbewertung der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale. In Deutschland ist aus dieser Substanzklasse zurzeit nur Montelukast zugelassen. Gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus von Montelukast wurde zum einen der Nutzen von Montelukast als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) bei Patienten mit leichtem bis mittelschweren chronischen Asthma, zum anderen auch der Nutzen einer Montelukast Monotherapie bei Patienten mit Belastungsasthma untersucht.

Für die Bewertung der Kombinationstherapie lagen neben Placebo-Vergleichsstudien (Montelukast plus ICS vs. Placebo + ICS) direkte Vergleichsstudien nur zum langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten Salmeterol vor (Montelukast + ICS vs. Salmeterol + ICS). Vergleichende Aussagen können daher nur zwischen Montelukast und Salmeterol getroffen werden. Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten, zu Cromonen oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden [4,52], konnte aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.

Für die Bewertung der Montelukast Monotherapie bei Belastungsasthma lagen neben placebokontrollierten Studien nur direkte Vergleichsstudien mit einer Salmeterol Monotherapie, die in Deutschland nicht zugelassen ist, als Kontrollbehandlung vor. Aussagen zu anderen zugelassenen Therapieoptionen (z.B. kurzwirksamen Beta-2-Agonisten oder ICS) können daher nicht getroffen werden.

Im folgenden Text werden die Schlussfolgerungen aus der Nutzenbewertung im Fettdruck präsentiert und dann einzelne Aspekte, die zu diesen Schlussfolgerungen geführt haben, diskutiert.

### 6.1 Montelukast bei Jugendlichen und Erwachsenen

#### 6.1.1 Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma im Vergleich zur ICS Monotherapie

**Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma bronchiale zeigte eine Montelukast/ICS Kombinationstherapie im Vergleich zur ICS Monotherapie (gleiche ICS Dosierung) einen Nutzen bezüglich patientenrelevanter Therapieziele.**

**In den bewerteten Studien ergab sich ein vergleichbares Risikoprofil der additiven Therapie mit Montelukast und der ICS Monotherapie. Dezierte Studien zu Sicherheitsaspekten lagen allerdings nicht vor. Darüber hinaus betrug die maximale Studiendauer 16 Wochen. Eine abschließende Bewertung der Sicherheit der Montelukast/ICS Kombinationstherapie im Vergleich zur ICS Monotherapie ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.**

Die Parameter, die die **Asthmasymptomatik** beschreiben (Symptomscore, symptomfreie Tage und Nächte, nächtliches Erwachen), sowie die Daten zu Asthma-Exazerbationen zeigten unter der Kombinationstherapie durchgängig bessere Ergebnisse als unter ICS Monotherapie (gleiche ICS Dosierung wie in der Kombinationstherapie). Die Beurteilung der klinischen Relevanz der Änderungen unter Behandlung bzw. der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen war für die Ergebnisse zur Symptomatik allerdings schwierig. Für den verwendeten Symptomscore wurde in einer randomisierten doppelblinden Studien (Montelukast Monotherapie vs. Placebo bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale) gezeigt, dass eine Änderung von - 0,31 Punkten von den Patienten als Verbesserung wahrgenommen werden kann (MPPI, minimal patient perceivable improvement) [53]. Die MPPI war allerdings von verschiedenen Faktoren abhängig und differierte in dieser Studie unter anderem zwischen aktiver Behandlung (MPPI - 0,37) und Placebogruppe (MPPI - 0,10) sowie zwischen Altersgruppen (> 33 Jahre: MPPI - 0,19; < 33 Jahre: MPPI - 0,41) [53]. Eindeutige Aussagen zur klinischen Relevanz der beobachteten Änderungen des Scores in den eingeschlossenen Studien sind nicht möglich. Die Interpretation der Daten zum nächtlichen Erwachen wurde durch fehlende Baseline-Werte erschwert. Die Ergebnisse zu asthmafremen Tagen und zu Exazerbationen zeigten jedoch einen Vorteil für die Kombinationstherapie. Asthmafremie Tage waren unter Montelukast/ICS um etwa 20 % häufiger als unter ICS Monotherapie. Unter ICS/Montelukast wurden weniger Tage mit **Asthma-Exazerbationen** und weniger Patienten mit Asthma-Attacken als unter ICS Monotherapie beobachtet.

Ein **ICS Einsparpotenzial** von Montelukast in der Kombinationstherapie wurde in der Studie von Löfdahl 1999 gezeigt [24]. Da ein Teil der Patienten in dieser Studie die ICS vollständig absetzten (nicht zugelassene Monotherapie), blieb das genaue Einsparpotenzial unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie unklar. Die Verringerung der ICS Dosis selbst ist allerdings kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein Surrogat z.B. für eine potenzielle Verringerung von unerwünschten Wirkungen des inhalierten Kortikosteroids. In den Stellungnahmen wurde die Frage aufgeworfen, ob die ICS Einsparung wegen einer Substitution eines Teils der ICS Wirksamkeit durch Montelukast als Wirksamkeitsparameter oder wegen der potenziell verringerten ICS Nebenwirkungen als Sicherheitsparameter gewertet werden soll. Da ein Vorteil für den Patienten erst entsteht, wenn die Absenkung der ICS Dosis zu einer Verringerung von ICS Nebenwirkungen führt, wurde die ICS Einsparung

in der vorliegenden Nutzenbewertung als potenzielles Surrogat für eine Sicherheitsfragestellung eingesetzt.

Die Studie von Löfdahl 1999 und die anderen Studien zur ICS Einsparung waren nicht darauf angelegt, die ggf. veränderte Nebenwirkungsrate zu untersuchen und zeigten solche Effekte auch nicht.

Zur Bewertung der Relevanz des Surrogats „ICS Einsparung“ ergibt sich damit die Frage nach der generellen Dosisabhängigkeit der ICS Nebenwirkungen. Orale Nebenwirkungen (z.B. Heiserkeit oder Candidiasis) traten unter hohen Fluticason Dosen häufiger auf als unter niedrigeren Dosierungen [11,54]. Für Budesonid ist dieser Zusammenhang nicht eindeutig belegt [55]. Die Dosisabhängigkeit der adrenalen Suppression als systemischer Nebenwirkung war bei Fluticason stärker ausgeprägt als bei Beclomethason, Budesonid oder Triamcinolon (Regressionsanalyse der Daten aus einer systematischen Übersicht [56]). Inwieweit die relativ flache Dosis-Wirkungs-Kurve für Beclomethason, Budesonid und Triamcinolon im therapeutisch genutzten Bereich zu relevanten dosisabhängigen Auswirkungen der adrenalen Suppression führt, bleibt unklar. Systematische Übersichten, die den Vergleich verschiedener ICS Dosierungen untereinander oder mit Placebo zusammenfassen, kamen bezüglich statistisch signifikanter Effekte der ICS auf den Kortisolspiegel zu uneinheitlichen Ergebnissen [8,10,11,54]. Die Abnahme der Knochendichte unter ICS wurde in einer Meta-Analyse von RCTs gezeigt [57]. Die Auswirkungen dieser Effekte auf das Frakturrisiko sind nicht abschließend geklärt. Fall-Kontroll-Studien zeigen einen dosisabhängigen Anstieg von Frakturen [58,59], diese Beobachtung wurde allerdings bisher nicht durch randomisierte Studien verifiziert [57,60]. Insgesamt wird aus den Ergebnissen zur Dosisabhängigkeit von ICS Nebenwirkungen jedoch die Empfehlung abgeleitet, die ICS Dauertherapie des Asthmas mit möglichst niedrigen Dosierungen durchzuführen.

In der Studie von Löfdahl 1999 wurden in der Kombinationstherapie verschiedene ICS eingesetzt. Ob die beobachtete mittlere Absenkung der ICS Dosis um 47 % unter Montelukast/ICS im Vergleich zu 30% unter ICS Monotherapie bzw. der um 12 % erhöhte Anteil der Patienten, die eine ICS Dosisreduktion um 50 % oder mehr erreichten, tatsächlich mit einer relevanten Verringerung von Nebenwirkungen einhergeht, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht belegen. Unabhängig von der potenziellen Verringerung der ICS Nebenwirkungen müssten potenziell auftretende Nebenwirkungen der Montelukast Therapie berücksichtigt werden. Aussagen zu langfristigen Nebenwirkungen von Montelukast sind aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

Die Studie von Price 2003 [41], die Montelukast/Budesonid 800 µg/Tag mit Budesonid 1600 µg/Tag vergleicht, wurde aus der Bewertung ausgeschlossen, da die Studienpopulation einen hohen Anteil von Patienten mit schwerem Asthma einschloss (siehe Abschnitt 5.1.7). Die Ergebnisse dieser Studie wurden aber im Sinne einer Sensitivitätsanalyse im Bericht präsentiert (Abschnitt 5.2.5). Diese Studie bestätigt das ICS Einsparpotenzial von

Montelukast, lässt aber ebenfalls keine eindeutigen Schlüsse bezüglich der Relevanz dieses Einsparpotenzials zu.

Ein Vorteil der additiven Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie bezüglich der **erkrankungsbezogenen Lebensqualität** ist durch die eingeschlossenen Studien nicht belegt.

### **6.1.2 Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma im Vergleich zur Salmeterol/ICS Kombinationstherapie**

**Bezüglich patientenrelevanter Therapieziele, die die Wirksamkeit widerspiegeln, zeigte Montelukast in der Kombination mit ICS bei Jugendlichen und Erwachsenen weniger gute Ergebnisse als Salmeterol/ICS. Die Studien gaben jedoch vereinzelte Hinweise auf ein besseres Risikoprofil von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol. Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol war wegen des Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich. Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.**

In der Gesamtheit der Parameter zur **Asthmasymptomatik** zeigte die Salmeterol/ICS Kombinationstherapie bessere Resultate als Montelukast/ICS. Die Ergebnisse zum Symptomscore in den 2 eingeschlossenen Studien waren nicht einheitlich und aus den oben beschriebenen Gründen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz nicht abschließend zu interpretieren. Auch die Relevanz des in den Studien beobachteten Vorteils für Salmeterol bezüglich des nächtlichen Erwachens ist fraglich. Die Behandlung mit Salmeterol/ICS resultierte aber in mehr symptomfreien Tagen und Nächten als die mit Montelukast/ICS.

Die Ergebnisse zu **Exazerbationen** differierten zwischen den 12-Wochen-Studien und den 48-Wochen-Studien. Während der Anteil der Patienten mit Exazerbationen in den 12-Wochen-Studien sowie in der Meta-Analyse der Studien von Nelson 2000 [23] und Ringdal 2003 [21] in der Montelukast/ICS Gruppe statistisch signifikant größer war als in der Salmeterol/ICS Gruppe, zeigte die 48-Wochen-Studie von Bjermer 2003 [42] in einer konfirmatorischen Analyse die Nichtunterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol bezüglich des Auftretens von Exazerbationen. In der Studie von Ilowite 2004 [45] wurde dagegen - ebenfalls in einer konfirmatorischen Analyse - die Nichtunterlegenheit von Montelukast nicht gezeigt, es ergab sich aber auch kein statistisch signifikanter Vorteil für Salmeterol. Die Meta-Analyse dieser beiden 48-Wochen-Studien bestätigte die Nichtunterlegenheit von Montelukast.

Ein möglicher Grund für die Beobachtung, dass der Vorteil für Salmeterol in den 12-Wochen-Studien, aber nicht im selben Ausmaß in den 48-Wochen-Studien sichtbar wurde, könnten die

für Salmeterol beschriebenen Gewöhnungseffekte sein [14,15]. Eine Tachyphylaxie wird bzgl. des Effekts auf Lungenfunktionsparameter zwar bereits nach wenigen Tagen beschrieben, bezüglich schwerwiegender Exazerbationen mag sich ein solcher Effekt aber erst über eine längere Therapiedauer mit langwirksamen Beta-2-Agonisten einstellen [14].

Die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse präsentierten 12-Wochen-Daten von Fish 2001 [43] zeigten keinen Unterschied in der Exazerbationsrate unter Kombinationstherapien mit Montelukast oder Salmeterol. Der Einschluss der Ergebnisse von Fish 2001 in die Meta-Analyse der Exazerbationen aus 12-Wochen-Studien führte dazu, dass der Vorteil für Salmeterol nicht mehr statistisch signifikant war (Abschnitt 5.2.5). Bei der Arbeit von Fish 2001 handelt es sich um eine gepoolte Analyse zweier 12-Wochen-Studien. Da keine Informationen zu den Einzelstudien vorlagen, sind die Ergebnisse dieser Publikation nur eingeschränkt zu verwenden.

**Krankenhausaufnahmen** traten unter beiden Therapieoptionen gleich häufig auf, ambulante **Arztbesuche** waren in einer Studie unter Montelukast/ICS häufiger als unter Salmeterol/ICS.

Die **erkrankungsbezogene Lebensqualität** der Patienten wurde in den beiden 48-Wochen-Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 untersucht. In beiden Studien kam es sowohl unter Montelukast/ICS als auch unter Salmeterol/ICS zu mittleren Verbesserungen des Gesamtscores der Lebensqualität, die oberhalb der Minimal Important Difference (MID) für intraindividuelle Änderungen lagen [50], d.h. unter Annahme einer Normalverteilung zeigten in beiden Gruppen mehr als 50 % der Patienten eine für die Patienten wahrnehmbare Verbesserung. Der Vergleich der Therapiealternativen zeigte in der Studie von Bjermer 2003 keinen statistisch signifikanten Unterschied, in der Studie von Ilowite 2004 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Salmeterol, der im Wesentlichen auf bessere Ergebnisse in den Domänen „Asthmasymptomatik“ und „Gefühle dem Gesundheitszustand gegenüber“ zurückzuführen war. Die Relevanz des beobachteten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen bleibt unklar. Leider gab es für keine der Studien eine Responder-Analyse, so dass der Anteil der Patienten mit relevanten Verbesserungen, der eine weitergehende Interpretation der Ergebnisse erlaubt hätte [61], nicht vorlag. Die MID für Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ist für den verwendeten Fragebogen bisher nicht definiert. Die Gleichwertigkeit von Montelukast/ICS und Salmeterol/ICS bzw. die Überlegenheit von Salmeterol/ICS bezüglich des Effekts auf die erkrankungsbezogene Lebensqualität ist wegen der unklaren klinischen Relevanz des Gruppenunterschieds nicht belegt.

Die **Therapiezufriedenheit** der Patienten im Vergleich der Behandlungsoptionen konnte aus den vorliegenden Studien nicht beurteilt werden. Die Therapiezufriedenheit wurde nur in einer der eingeschlossenen Studien untersucht. Die Studie von Ringdal 2003 ergab zwar einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol/ICS, da diese Studie wegen der Verblindung aber mit einem „double-dummy“ Design durchgeführt wurde, kann die Zufriedenheit der

Patienten nicht abschließend beurteilt werden. Mögliche Unterschiede zwischen den Therapiealternativen aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen von Montelukast und Salmeterol können in der Studie von Ringdal 2003 nicht abgebildet werden. Für die Komponenten der Therapiezufriedenheit, die außerhalb der Applikationsform liegen, zeigte sich allerdings ein Vorteil für Salmeterol.

Mit den Stellungnahmen legte die Firma MSD das Manuskript einer bislang nicht publizierten systematischen Übersicht vor, in der randomisierte Studien sowie prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien mit dem Ziel zusammengefasst wurden, die **Therapieadhärenz unter oralen Präparaten** mit der unter inhalativen Präparaten zu vergleichen. Unabhängig davon, dass eine für die Fragestellung nicht adäquate Suchstrategie (z.B. bzgl. der Definition der Erkrankungen) gewählt wurde, hat diese Arbeit für die vorliegende Nutzenbewertung von Montelukast keine Relevanz, da die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien, insbesondere alle randomisierten Studien, Montelukast als Monotherapie untersuchten. Eine Diskussion weiterer Aspekte dieser Arbeit findet sich im Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung in Anhang E.

Zur **Belastbarkeit** von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma konnte aus Mangel an Studien keine Aussage gemacht werden. Die Studie von Storms 2004 [13], die nach der wissenschaftlichen Anhörung erneut auf ihre Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung hin überprüft wurde, untersuchte zwar die Symptomatik nach Belastung unter einer Montelukast/ICS Kombinationstherapie in einer Patientenpopulation mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma, die Studiendauer lag mit 4 Wochen aber unterhalb der Einschlussgrenze von 12 Wochen.

Das **Risikoprofil** der Kombinationstherapien war in den eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbar. Von den Studien war allerdings keine explizit als Sicherheitsstudie ausgelegt, so dass ein abschließender Vergleich des Risikopotenzials beider Präparate nicht möglich war. Vereinzelt gab es Hinweise auf ein besseres Risikoprofil von Montelukast. So war die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in einer Meta-Analyse der 48-Wochen-Studien unter Salmeterol höher als unter Montelukast. Eine mit der Stellungnahme von MSD vorgelegte erweiterte Meta-Analyse bisher unpublizierter Daten aus den 48-Wochen-Studien zeigte eine statistisch signifikant erhöhte Rate an kardiovaskulären schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Salmeterol (siehe Anhang F).

Auch in der Literatur gibt es Hinweise auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Beta-Agonisten [15]. Ebenfalls diskutiert wird eine potenziell erhöhte Sterblichkeit (Todesfälle durch Asthma) unter Salmeterol [62-64], die Diskussion wird durch den vorzeitigen Abbruch der SMART-Studie allerdings erschwert, da damit weiterhin eine Studie mit ausreichender Power für diese zentrale Frage des potenziellen Risikos langwirksamer Beta-2-Agonisten fehlt. In Folge der Diskussion gab die FDA im November 2005 einen Warnhinweis für die langwirksamen Beta-2-Agonisten Salmeterol und Formoterol heraus. Gemäß FDA sollen die

Präparate nicht als Monotherapie und nur dann additiv zu ICS eingesetzt werden, wenn geringe bis mittlere Dosierungen von ICS das Asthma der Patienten nicht adäquat kontrollieren. Diese Empfehlung entspricht dem Zulassungsstatus in Deutschland.

### 6.1.3 Belastungsasthma

**Für die Bewertung der Behandlung von Belastungsasthma bei Jugendlichen und Erwachsenen mit einer Montelukast Monotherapie standen nur wenige Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung. Aus diesen Studien gab es Hinweise auf einen Nutzen von Montelukast lediglich aus einer placebokontrollierten Studie.**

Beim Belastungsasthma wird auf Basis der entzündlichen Grunderkrankung und der Hyperreagibilität durch den Trigger Belastung eine akute Bronchokonstriktion ausgelöst. Diese Bronchokonstriktion ist als Abfall der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, PEF) messbar und führt bei diesen Patienten zu astmatypischen Symptomen wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten [4]. Beim intermittierenden leichten Asthma kann die belastungsinduzierte Symptomatik die einzige spürbare Ausprägung der Erkrankung für den Patienten sein.

In der Bewertung des IQWiG wurde beim Belastungsasthma - wie auch beim leichten bis mittelschweren chronischen Asthma - die Lungenfunktion als Surrogatparameter und die Symptomatik als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Studien, die ausschließlich Lungenfunktionsdaten erhoben haben, wurden deshalb für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. In den Stellungnahmen wurde die Frage aufgeworfen, inwieweit die Lungenfunktion einen patientenrelevanten Endpunkt bzw. ein valides Surrogat für die Beurteilung von Therapien des Belastungsasthmas darstellt.

Notwendige, wenn auch nicht hinreichende Voraussetzungen für die Validität eines Surrogatparameters ist der Nachweis aus epidemiologischen Studien, dass der Surrogatparameter mit dem betreffenden patientenrelevanten Endpunkt assoziiert ist und dass durch Interventionsstudien gezeigt wurde, dass eine Beeinflussung des Surrogats durch eine Therapie zu einer gleichgerichteten Änderung des patientenrelevanten Endpunkts führt. Dieser Zusammenhang zwischen Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt sollte für die verschiedenen verfügbaren Therapieoptionen gelten.

Ein eindeutiger Grenzwert für den Abfall der Lungenfunktion, der auftreten muss, bevor die Patienten Symptome wahrnehmen, lässt sich nicht definieren. Dies zeigte auch die Diskussion im Rahmen der wissenschaftlichen Anhörung (siehe Anhang E). In Studien zur Epidemiologie und Diagnostik des Belastungsasthmas wurde eine Verringerung des FEV<sub>1</sub> um 12,5% [65], 13% [66] oder um 15% [67-69] als Nachweis der Erkrankung angesehen. Diese Studien zeigten gleichzeitig, dass der als Grenzwert definierte Abfall der Lungenfunktion nicht bei allen Personen mit einer Symptomatik verbunden war bzw. dass nicht bei allen

Personen, die eine Symptomatik aufwiesen, ein entsprechender Abfall der Lungenfunktion messbar war [65,67-69]. Eine Messung des Abfalls der Lungenfunktion allein ist kein ausreichendes Kriterium für die klinische Diagnose von Belastungsasthma. Gleichzeitig ist auch die Erhebung der Symptomatik ohne die Verifizierung der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion mittels Messung der Lungenfunktion nicht ausreichend aussagekräftig. Eine eindeutige Diagnose des Belastungsasthmas scheint deshalb nur durch die Kombination von Erhebung der Symptomatik und Messung der Lungenfunktion möglich zu sein.

In Interventionsstudien zum Belastungsasthma, die mit Montelukast durchgeführt wurden, galten 12% bis 20% Abfall von FEV<sub>1</sub> oder PEF als Einschlusskriterien für Patienten [26,27,47,48,70-75], d.h. auch in diesem Studienpool war die Definition von Belastungsasthma heterogen. Von diesen Arbeiten verlangte nur eine Studie zusätzlich die Beobachtung von Symptomen während eines Belastungstests vor Einschluss in die Studie [72]. In den anderen Studien waren Asthmasymptome in der Anamnese und ein Lungenfunktionsabfall bei Belastung während der Eingangsuntersuchung ausreichend für den Einschluss. Die Kopplung von Lungenfunktionsabfall und Symptomatik war in den Studienpopulationen also nicht abgesichert. Eine Bewertung des Therapieeffekts ausschließlich auf Basis der Lungenfunktion scheint aus diesen Studien auch deshalb nicht gerechtfertigt.

Von den Stellungnehmenden wurde keine wissenschaftliche Evidenz vorgelegt, die den zwingenden Zusammenhang zwischen einer Änderung der Lungenfunktion und einer Änderung der Symptomatik als Antwort auf eine Therapie absichert. Eine im Nachgang zur wissenschaftlichen Anhörung durchgeführte Recherche nach systematischen Übersichten zu Interventionen bei Belastungsasthma in der Cochrane Datenbank ergab 3 solche Arbeiten [76-78]. In allen 3 Übersichten wurden ausschließlich Lungenfunktionsdaten berichtet, so dass auch aus vorliegenden systematischen Übersichten zu anderen Therapieoptionen keine Aussagen über den Zusammenhang der Änderung von Lungenfunktionsparametern und Symptomatik als Antwort auf eine Therapie möglich sind. Damit bleibt auch offen, ob bestimmte Behandlungsoptionen, die zwar einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion wirksam vorbeugen oder dieser entgegen wirken können, durch spezifische unerwünschte Effekte z.B. auf das Herzkreislaufsystem zu einer Verschlechterung der Akutsymptomatik und Belastbarkeit trotz positiven Einflusses auf die Lungenfunktion führen.

Letztlich lässt sich weder durch die recherchierte noch durch die von den Stellungnehmenden vorgelegte Literatur die Validität des Surrogats „Lungenfunktion“ für die Beurteilung einer Therapie des Belastungsasthmas belegen. Die Lungenfunktion kann deshalb auch für die Nutzenbewertung beim Belastungsasthma nicht herangezogen werden.

Der Nutzen einer Therapie des Belastungsasthmas kann prinzipiell anhand der patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik und Belastbarkeit nachgewiesen werden. Diese Endpunkte können in Interventionsstudien zum Belastungsasthma ohne weiteres erhoben



werden, was in den relevanten Studien zum Teil auch vorgenommen wurde. Gegebenenfalls kann zusätzlich die Lungenfunktion gemessen werden, um die Spezifität der Symptome abzusichern. Die Tatsache, dass fast keine Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, kann hingegen insbesondere aus Gründen der Patientensicherheit nicht dazu führen, dass Studien mit Surrogatparametern, deren Validität unklar ist, zum Nutznachweis herangezogen werden.

Die Literaturrecherche ergab nur 3 Studien zum Belastungsasthma bei Jugendlichen und Erwachsenen, in denen patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden. Aus 2 dieser Studien standen nur begrenzte Daten zu unerwünschten Ereignissen als patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung. Das **Risikoprofil** von Montelukast bei Patienten mit Belastungsasthma war daraus nicht abschließend zu bewerten. In einer kleinen Studie wurde die **Belastbarkeit** der Patienten nach Behandlung mit Montelukast oder Placebo verglichen [48]. In dieser Arbeit zeigte sich nach Behandlung mit Montelukast eine statistisch signifikante Verlängerung der Belastungszeit bis zur Erschöpfung sowie eine Verringerung des subjektiven Belastungsempfindens der Patienten.

## 6.2 Montelukast bei Kindern

**Die Datenlage zur Nutzenbewertung der Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma und der Monotherapie bei Belastungsasthma bei Kindern war unzureichend. Aus den vorliegenden Daten gab es Hinweise darauf, dass unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie eine Absenkung der ICS Dosis möglich ist. Das Risikoprofil der Kombinationstherapie bei Kindern war aus den vorliegenden Studien nicht beurteilbar. Die Daten zum Belastungsasthma erlauben keine Bewertung des Nutzens von Montelukast bei Kindern mit Belastungsasthma. Ein Nutznachweis liegt damit bei Belastungsasthma nicht vor.**

Auch für Kinder gilt eine Zulassung der Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma und eine Zulassung einer Monotherapie nur für Belastungsasthma, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt [12].

Die in den Stellungnahmen und der Anhörung vorgebrachte These, dass bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder mit chronischem Asthma bronchiale die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion die wesentliche Komponente der Erkrankung darstelle und deshalb bei diesen Kindern generell eine Monotherapie durch den derzeitigen Zulassungstext gedeckt sei, wurde von den Stellungnehmenden nicht belegt und war aus der selbst recherchierten Literatur auch nicht nachzuvollziehen. So hatten im Gegenteil in einer Untersuchung von de Baets et al. 2005 weniger als 1/3 der Kinder (29,6%; mittleres Alter 9 Jahre) mit Asthma einen positiven Belastungstest (PEF-Abfall  $\geq 15\%$ ) [67]. Auch Linna 2005

zeigte, dass nur 65% der Kinder mit Asthma im Jahr vor Studieneinschluss über belastungsinduzierte Dyspnoe berichteten, ohne dass daraus hervorging, dass es sich dabei um die Hauptsymptomatik handelte. Von den Kindern in dieser Studie (mittleres Alter 11 Jahre) zeigten lediglich 55% einen PEF-Abfall von  $\geq 12,5\%$  nach Belastung [65].

Auch aus den von den Stellungnehmenden vorgelegten Interventionsstudien zur Montelukast Monotherapie bei Kindern war nicht ableitbar, dass bei den eingeschlossenen Patienten eine unter körperlicher Belastung auftretende Bronchokonstriktion und damit verbundene Symptomatik die wesentliche Komponente des Beschwerdebildes darstellte. In der Studie von Garcia Garcia 2005 war ein Abfall der FEV<sub>1</sub> nach Belastung eins von mehreren möglichen Einschlusskriterien [79]. Auch in dieser Studie blieb aber unklar, für wie viele der eingeschlossenen Kinder die belastungsinduzierte Symptomatik die wesentliche Komponente der asthmatischen Erkrankung war. In die Studie von Knorr 2001 wurden Kinder eingeschlossen, die in der Baseline Periode eine dauerhafte Symptomatik aufwiesen [80]. Der Arbeit war nicht zu entnehmen, dass diese Symptomatik generell auf Belastung zurückzuführen war. Die Studie von Bisgaard 2005 rekrutierte Kinder mit infektionsinduzierten Asthmasymptomen [81].

Zusammenfassend ergibt sich aus der genannten Literatur, dass bei Kindern mit chronischem Asthma bronchiale ebenso wie bei Jugendlichen und Erwachsenen die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion Bestandteil des Beschwerdebildes ist, aber nicht zwingend die überwiegende Komponente darstellt. Eine generelle Indikation zur Montelukast Monotherapie bei Kindern mit chronischem Asthma bronchiale gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus (Monotherapie bei Belastungsasthma) lässt sich daher weder aus der recherchierten noch von den Stellungnehmenden vorgelegten Literatur ableiten. Monotherapiestudien wurden daher auch bei Kindern nur berücksichtigt, wenn sie eindeutig „Belastungsasthma“ wie im Zulassungstext definiert untersuchten.

Ein weiterer Aspekt der Stellungnahmen zur Bewertung von Montelukast bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma war der Hinweis auf Studien, die die im Berichtsplan definierte Mindeststudiendauer von 12 Wochen nicht erreichten und deshalb aus der Bewertung ausgeschlossen wurden [82-84]. Diese Studien konnten nicht berücksichtigt werden, da es nicht gerechtfertigt wäre, für die Bewertung einer Therapie des Asthmas bei Kindern auf weniger valide Daten zurückzugreifen als bei der Bewertung dieser Therapie bei Erwachsenen. Eine systemische Dauertherapie wie die mit Montelukast ist mit einem Risiko unerwünschter Wirkungen verbunden, die auch und gerade bei Kindern valide gegen die erwünschten Wirkungen der Therapie abgewogen werden müssen.

Im Rahmen der in Deutschland bestehenden Zulassung standen in der vorliegenden Nutzenbewertung für das **leichte bis mittelschwere chronische Asthma** nur 2 Studien mit Kindern zur Verfügung [34,46]. Aus einer dieser Studien konnte ein ICS Einsparpotenzial von Montelukast abgeleitet werden. Ob die ICS Einsparung zu verringerten Nebenwirkungen

führt, ist nicht abschließend beurteilbar (siehe Abschnitt 6.1.1). Das Risikoprofil der Kombinationstherapie war in den Studien unzureichend beschrieben.

Die Literaturrecherche identifizierte mit der Arbeit von Kemp 1998 nur eine Studie zum **Belastungsasthma bei Kindern**, in der patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden [26]. Bei diesen Daten handelte es sich ausschließlich um Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, deren Relevanz wegen der kurzen Studiendauer von 2 Tagen fraglich ist. Vier weitere Studien zum Belastungsasthma bei Kindern [73,74,85,86] erhoben lediglich Daten zum FEV<sub>1</sub>. Aus den in Abschnitt 6.1.3 diskutierten Gründen wurden diese Lungenfunktionsdaten nicht zur Bewertung herangezogen, auch weil keine valide Nutzen-Risiko-Abwägung mit diesen Daten möglich ist. Der Nutzen einer Montelukast-Monotherapie mit Belastungsasthma bleibt deshalb unklar, d.h. er ist weder belegt noch widerlegt.

Alle in die Bewertung eingeflossenen Studien wurden mit Kindern durchgeführt, die älter als 5 Jahre waren. Für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren ergibt sich die Problematik der Diagnose des Asthmas und der Erfassung der Asthmasymptomatik. Im Rahmen der wissenschaftlichen Anhörung wurde darauf hingewiesen, dass die Diagnose des chronischen Asthmas und auch die des Belastungsasthmas in dieser Altersgruppe schwierig sei, da u.a. keine standardisierten Belastungstests etabliert seien. Studien, die explizit Belastungsasthma in dieser Altersgruppe untersuchen, lagen nicht vor. Beim chronischen Asthma ist die Erfassung der Symptomatik der Erkrankung auch für die Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren jedoch durch Beobachtung der Kinder und Dokumentation der Symptome durch Betreuer möglich [80]. Ein Problem des aktuellen Zulassungsstatus (Kombinationstherapie mit ICS bei chronischem Asthma) in dieser Altersgruppe ist jedoch die Handhabung inhalativer Präparate durch die Kinder dieser Altersgruppe.

Die Montelukast Monotherapie bei leichtem chronischen Asthma ist außerhalb Europas in verschiedenen Ländern zugelassen. Nach Angaben des Herstellers wurde auch in Europa ein Zulassungsantrag für die Monotherapie bei Kindern mit leichtem chronischen Asthma eingereicht. Sollte es zu einer entsprechenden Indikationserweiterung kommen, wäre eine neue Bewertung unter Berücksichtigung der dann einzuschließenden Monotherapiestudien zu diskutieren.

### **6.3 Saisonale allergische Rhinitis**

Die saisonale allergische Rhinitis ist eine relevante Komorbidität bei Patienten mit Asthma [87]. Deshalb wurde in den Stellungnahmen die Frage aufgeworfen, inwieweit der Einfluss von Montelukast auf Symptome der allergischen Rhinitis in die Bewertung einfließen soll. Die gleichzeitige Behandlung von Asthma und allergischer Rhinitis durch die orale Applikation von Montelukast wurde als Zusatznutzen im Vergleich zu Therapiealternativen bei Asthma postuliert. Von MSD wurde dazu eine Studie vorgelegt, in der Montelukast bei

Asthmapatienten hinsichtlich der Verminderung der Symptome allergischer Rhinitis mit Placebo verglichen wurde [88].

In die Studie von Philip 2004 wurde eine sehr heterogene Patientenpopulation eingeschlossen [88]. Nur 40% der Patienten wurden mit ICS behandelt und erfüllten damit die Voraussetzung einer Therapie gemäß dem Zulassungsstatus. Fünfzig Prozent der eingeschlossenen Patienten zeigten keine Reversibilität der Lungenfunktionseinschränkung nach Beta 2-Agonisten. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie eine Mischpopulation von Patienten mit allergischer Rhinitis mit oder ohne Asthma bronchiale untersucht wurde.

Unabhängig von der Relevanz der Studie von Philip 2004 müsste vor einer Bewertung des Zusatznutzens der oralen Applikation von Montelukast zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Asthmatikern zunächst der Nutzen von Montelukast im Vergleich zur Standardtherapie der allergischen Rhinitis geprüft werden. Das bedeutet, zunächst müsste bei Asthmatikern mit Rhinitis ein Vergleich von Montelukast und Antihistaminika oder intranasalen Steroiden durchgeführt werden. Eine solche Bewertung war nicht Gegenstand des vorliegenden Auftrags für diesen Bericht.

Die Klärung des Nutzens von Montelukast zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis bei Asthmatikern erfordert deshalb eine separate Nutzenbewertung und wäre im Rahmen eines separaten Auftrages zu klären.

## 7 FAZIT

Der Nutzen einer Kombinationstherapie aus Montelukast und inhalativen Kortikosteroiden (ICS) im Vergleich zur ICS Monotherapie (mit gleicher ICS Dosierung) ist bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma bronchiale für die Kurzzeitbehandlung (bis zu 16 Wochen) belegt.

Ein Zusatznutzen (unter Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten) von Montelukast im Vergleich zu anderen additiven Therapieoptionen (untersucht wurde ausschließlich Salmeterol) ist bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma nicht belegt.

Für die Montelukast Monotherapie bei Belastungsasthma bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es Hinweise für einen Nutzen.

Für die Montelukast/ICS Kombinationstherapie bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma sowie für die Montelukast Monotherapie von Belastungsasthma bei Kindern ist der Nutzen nicht belegt.

## 8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

### Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma

#### Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen

##### Placebokontrolliert

##### *Konstante ICS Dosis*

###### Laviolette 1999 [25]

Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 1999;160:1862-1868.

###### Riccioni 2002 [36]

Riccioni G, Ballone E, D'Orazio N, Sensi S, Di NM, Di MR, et al. Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma. International Journal of Immunopathology & Pharmacology 2002;15:149-155.

###### Vaquerizo 2003 [37]

Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma.[erratum appears in Thorax. 2003 Apr;58(4):370]. Thorax 2003;58:204-210.

##### *Reduktion der ICS Dosis*

###### Kanniess 2002 [38]

Kanniess F, Richter K, Janicki S, Schleiss MB, Jörres RA, Magnussen H. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2002;20:1080-1087.

###### Löfdahl 1999 [24]

Löfdahl C-, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. British Medical Journal 1999;318:87-90.

###### Riccioni 2005 [39]

Riccioni G, Vecchia RD, Castronuovo M, Di IC, D'Orazio N. Tapering Dose of Inhaled Budesonide in Subjects with Mild-to-Moderate Persistent Asthma Treated with Montelukast: A 16-Week Single-Blind Randomized Study. Annals of Clinical & Laboratory Science 2005;35:285-289.

Tohda 2002 [40]

Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002;32:1180-1186.

**Aktivkontrolliert**  
**Konstante ICS Dosis**

Bjermer 2003 [28,42]

Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2003;327:891.

MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomised, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics (IMPACT Study - Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy) - Study 908-0C. 2002; MSD CDSP Singulair 908-0C Statistical Report.

Grosclaude 2003 [44]

Grosclaude M, Cerruti JL, Delannay B, Herent M, Spilthooren F, Desfougeres JL. [A fixed combination of fluticasone and salmeterol permits better control of asthma than a beclomethasone dipropionate and montelukast combination]. [French]. *Allergie et Immunologie* 2003;35:356-362.

Ilowite 2004 [29,45]

Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;92:641-648.

MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomized, Double-Blind Multicenter Study to Evaluate the Effects of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics - Study MK-0476 120-01 (SNG 477). 2001; MSD Results Synopsis.

Nelson 2000 [22,23,31]

Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;106:1088-1095.

Glaxo Wellcome. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Parallel Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10 mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. 2000; Glaxo Wellcome Report No RM2000/00232/00.

GlaxoSmithKline. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel-Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>: Zugriff 26.09.2005.

Ringdal 2003 [20,32]

Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory Medicine* 2003;97:234-241.

GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. 2003; GlaxoSmithKline Report No BP2001/00015/00.

GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>: Zugriff 26.09.2005.



SAM40030 2003 [18,30]

GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double-blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide™ 50 MDI b.d. with Flixotide™ 50 ug MDI b.d. plus montelukast 10 mg o.d. for 12 weeks, in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirements for further therapy - Study SAM40030 (SOLTA - Seretide Or addition of a Leukotriene antagonist in the Treatment of Asthma). 2004; GlaxoSmithKline Report No SAM40030R.

GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide 50/100 bd via MDI with Flixotide 100ug bd via MDI plus montelukast 10 mg od for 12 weeks in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirement for further therapy - Study SAM40030. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>: Zugriff 26.09.2005.

### **Studien mit Kindern**

#### **Montelukast/ICS versus ICS *konstante ICS Dosis***

Karaman 2004 [34]

Karaman O, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergologia et Immunopathologia* 2004;32:21-27.

#### **Placebokontrolliert *Reduktion ICS Dosis***

Phipatanakul 2003 [46]

Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2003;91:49-54.

## **Belastungsasthma**

### **Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen**

#### **Placebokontrolliert**

##### Bronsky 1997 [47]

Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997;62:556-561.

##### Leff 1998 [27]

Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:147-152.

##### Steinshamn 2002 [48]

Steinshamn S, Sandsund M, Sue CM, Bjermer L. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2002;12:211-217.

### **Studie mit Kindern**

#### **Placebokontrolliert**

##### Kemp 1998 [26]

Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *The Journal of Pediatrics* 1998;133:424-428.

## 9 LITERATUR

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. Düsseldorf: nexus GmbH; 2001.
2. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen [online]. 2005 [Zugriff 20.06.2005]. Available from: <http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht05/Langfassung2.pdf>
3. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. *Lancet* 1996; 347: 1285-1289.
4. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2002, update 2004 [online]. 2004 [Zugriff 20.06.2005]. Available from: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
5. Colice GL, Burgt JV, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1962-1967.
6. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360: 1313-1322.
7. Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 230-234.
8. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma (1999). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001 (Issue 4).
9. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (2005). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 3).
10. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma (1999). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (Issue 1).
11. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children (2005). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (Issue 4).
12. MSD. Fachinformation Singulair. 2004.
13. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM, et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Resp Med* 2004; 98: 1051-1062.
14. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-1396.
15. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta<sub>2</sub>-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 802-813.

16. 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: 1191-1194.
17. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.
18. GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide 50/100 bd via MDI with Flixotide 100ug bd via MDI plus montelukast 10 mg od for 12 weeks in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirement for further therapy - Study SAM40030. *Studienergebnisregister*, [online] 2005 [Zugriff 26.09.2005].  
Available from: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
19. McCarthy TP, Woodcock AA, Pavord JD, Allen DJ, Parker D, Rice L. A comparison of the anti-inflammatory and clinical effects of salmeterol 25mcg/fluticasone propionate 50mcg combination (SFC 50) with fluticasone propionate (FP) plus montelukast (M) in patients with mild to moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(Suppl 7): A367.
20. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. *Studienergebnisregister*, [online] 2005 [Zugriff 26.09.2005].  
Available from: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
21. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PGH, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97: 234-241.
22. GlaxoSmithKline. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel-Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. *Studienergebnisregister*, [online] 2005 [Zugriff 26.09.2005].  
Available from: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
23. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-1095.
24. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90.

25. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862-1868.
26. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
27. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.
28. MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomised, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics (IMPACT Study - Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy) - Study 908-0C. 2002; MSD CDSP Singulair 908-0C Statistical Report.
29. MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomized, Double-Blind Multicenter Study to Evaluate the Effects of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics - Study MK-0476 120-01 (SNG 477). 2001; MSD Results Synopsis.
30. GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double-blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide™ 50 MDI b.d. with Flixotide™ 50 ug MDI b.d. plus montelukast 10 mg o.d. for 12 weeks, in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirements for further therapy - Study SAM40030 (SOLTA - Seretide Or addition of a Leukotriene antagonist in the Treatment of Asthma). 2004; Glaxo Smith Kline Report No SAM40030R.
31. Glaxo Wellcome. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Parallel Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10 mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. 2000; Glaxo Wellcome Report No RM2000/00232/00.
32. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. 2003; Glaxo Smith Kline Report No BP2001/00015/00.
33. Garde GJ, Haro E, Sanchez-Lucas C, Garde NJ. [Antileukotrienes. Their use in pediatrics]. [Spanish]. *Allergologia et immunopathologia* 2000; 28: 136-143.

34. Karaman Ö, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 21-27.
35. Vidal C, Fernandez OE, eiro J, Nun~e-R, Gonzalez QA. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2001; 86: 655-658.
36. Riccioni G, Ballone E, D'Orazio N, Sensi S, Di Nicola M, Di Mascio R, et al. Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002; 15: 149-155.
37. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma.[erratum appears in *Thorax*. 2003 Apr;58:370]. *Thorax* 2003; 58: 204-210.
38. Kanniess F, Richter K, Janicki S, Schleiss MB, Jörres RA, Magnussen H. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 1080-1087.
39. Riccioni G, Della Vecchia R, Castronuovo M, Di Ilio C, D'Orazio N. Tapering Dose of Inhaled Budesonide in Subjects with Mild-to-Moderate Persistent Asthma Treated with Montelukast: A 16-Week Single-Blind Randomized Study. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35: 285-289.
40. Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1180-1186.
41. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma.[see comment]. *Thorax* 2003; 58: 211-216.
42. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891.
43. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423-430.
44. Grosclaude M, Cerruti JL, Delannay B, Herent M, Spilthooren F, Desfougeres JL. [A fixed combination of fluticasone and salmeterol permits better control of asthma than a beclomethasone dipropionate and montelukast combination]. [French]. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35: 356-362.

45. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 641-648.
46. Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 49-54.
47. Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 556-561.
48. Steinshamn S, Sandsund M, Sue Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Scand J Med Sci Sports* 2002; 12: 211-217.
49. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83.
50. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a Minimal Important Difference in a Disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-87.
51. Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A1016-A1021.
52. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. [online] 2006 [Zugriff 20.02.2006]. Available from: <http://www.asthma-versorgungsleitlinien.de/>
53. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999; 14: 23-27.
54. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children (2005). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (Issue 3).
55. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults (1999). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001 (Issue 4).
56. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
57. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 2003; 14: 179-190.
58. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 855-859.

59. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1563-1566.
60. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (2001). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 (Issue 1).
61. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [online]. February 2006 [Zugriff 28.02.2006]. Available from: [http://www.golpro.org/files/fda\\_guidance\\_on\\_pros\\_020206.pdf](http://www.golpro.org/files/fda_guidance_on_pros_020206.pdf)
62. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306(6884): 1034-1037.
63. Food and Drug Administration. Medical Officer Review. Division of Pulmonary and Allergy Drug Products (HFD-570). Application: NDA# 20-236/S-030; NDA# 20-692/S-026; NDA# 21-077/S-022 [online]. 2004 Zugriff: 24.02.2006. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1\\_03\\_02-FDA-Smart-Study.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_03_02-FDA-Smart-Study.pdf)
64. GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Surveillance Study of Asthma Event Outcomes in Subjects Receiving Either Usual Pharmacotherapy of Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol 42mcg Twice Daily - Study SLGA50011 SMART. Studienergebnisregister, [online] 2005 [Zugriff 20.02.2006]. Available from: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
65. Linna O. A doctor's ability to assess the severity of childhood asthma by simple clinical features. *Acta Paediatr* 2005; 94: 559-563.
66. Panditi S, Silverman M. Perception of exercise induced asthma by children and their parents. *Arch Dis Child* 2003; 88: 807-811.
67. De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, Van Daele S, de Bilderling G, Masset S, et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 301-305.
68. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9: 2094-2098.
69. Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, De Castro G, Zicari AM, Bonci E, et al. 3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 2004; 23: 569-574.



70. Edelman JM, Firriolo KM, Bird SR, Dellea PS, Menten J, Leff JA. The safety of oral Montelukast compared to inhaled Cromolyn in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S111.
71. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van-Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 547-553.
72. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 500-506.
73. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Shim JY, Hong TJ, et al. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 162-166.
74. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 301-307.
75. Peroni DG, Piacentini GL, Loiacono A, Costella S, Pietrobelli A, De GW, et al. Efficacy of single-dose montelukast on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2001; 18: 495s.
76. Kelly K, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium vs. sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics (2000). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000 (Issue 4).
77. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction (2001). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002 (Issue 1).
78. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction (2003). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 (Issue 4).
79. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369.
80. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
81. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.

82. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 694-698.
83. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2003; 91: 309-313.
84. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2): 233-242.
85. Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De GW, Sabbion A, et al. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children. *Eur Resp J* 2002; 20: 104-107.
86. Peroni DG, Piacentini GL, Ressa M, Bodini A, Loiacono A, Aralla R, et al. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 434-437.
87. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltsev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl 5): S147-334.
88. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549-1558.

## Anhang A

### Suchstrategie

#### 1. Suchstrategie Medline (einschließlich Pre-Medline)

Suchmaske: Ovid

#	Search History
1	exp asthma/
2	asthma\$.ti,ab.
3	bronchospasm\$.ti,ab.
4	bronchoconstrict\$.ti,ab.
5	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.
6	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.
7	exp bronchial spasm/
8	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.
9	exp Respiratory Hypersensitivity/
10	exp Bronchial Hyperreactivity/
11	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	exp Leukotriene Antagonists/
14	(leukotrien\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
15	(leukotrien\$ adj3 receptor\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
16	anti-leukotrien\$.ti,ab.
17	antileukotrien\$.ti,ab.
18	montelukast.ti,ab,nm.
19	singulair.ti,ab.
20	(mk adj "0476").ti,ab.
21	mk-0476.ti,ab.
22	mk0476.ti,ab.
23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	randomized controlled trial.pt.
25	exp randomized controlled trials/
26	exp random allocation/

27	exp cross-over studies/
28	exp single-blind method/
29	exp double-blind method/
30	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
31	((random\$ or cross-over or crossover) 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.
32	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	((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.
34	exp Review Literature/
35	exp technology assessment, biomedical/
36	hta.ti,ab.
37	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.
38	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.
39	meta-analysis.pt.
40	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
41	(addresses or bibliography or biography or case reports or clinical conference or comment or congresses or consensus development conference or consensus development conference nih or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or interview or lectures or legal cases or legislation or patient education handout).pt.
42	exp animal/
43	exp animals/
44	exp animal experiments/
45	exp human/
46	exp humans/
47	41 or ((42 or 43 or 44) not (45 or 46))
48	(12 and 23) not 47
49	48 and (32 or 40)

## 2. Suchstrategie EMBASE

Suchmaske: Ovid

#	Search History
1	exp asthma/
2	asthma\$.ti,ab.
3	bronchospasm\$.ti,ab.
4	bronchoconstrict\$.ti,ab.
5	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.
6	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.
7	exp bronchial spasm/
8	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.
9	exp Respiratory Hypersensitivity/
10	exp Bronchial Hyperreactivity/
11	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	exp Leukotriene Antagonists/
14	(leukotrien\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
15	(leukotrien\$ adj3 receptor\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
16	anti-leukotrien\$.ti,ab.
17	antileukotrien\$.ti,ab.
18	montelukast.ti,ab,nm.
19	singulair.ti,ab.
20	(mk adj "0476").ti,ab.
21	mk-0476.ti,ab.
22	mk0476.ti,ab.
23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	12 and 23
25	exp animal/
26	exp EXPERIMENTAL ANIMAL/
27	exp "ANIMAL USE"/
28	exp human/
29	(25 or 26 or 27) not 28

30	24 not 29
31	((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.
32	exp Review Literature/
33	exp technology assessment, biomedical/
34	hta.ti,ab.
35	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.
36	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.
37	exp Meta Analysis/
38	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37
39	exp randomized controlled trials/
40	exp random allocation/
41	exp cross-over studies/
42	exp single-blind method/
43	exp double-blind method/
44	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
45	((random\$ or cross-over or crossover or placebo) 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.
46	exp controlled study/
47	39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48	30 and (38 or 47)

### 3. Suchstrategie in den Cochrane Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA

ID	Search
#1	<a href="#">MeSH descriptor <b>Asthma</b> explode all trees in <b>MeSH products</b></a>
#2	<a href="#">asthma* in Record Title in all products</a>
#3	<a href="#">asthma* in Abstract in all products</a>
#4	<a href="#">bronchospasm* in Record Title in all products</a>
#5	<a href="#">bronchospasm* in Abstract in all products</a>
#6	<a href="#">bronchoconstrict* in Record Title in all products</a>
#7	<a href="#">bronchoconstrict* in Abstract in all products</a>
#8	<a href="#">(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Record Title in all products</a>
#9	<a href="#">(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Abstract in all products</a>
#10	<a href="#">MeSH descriptor <b>Bronchial Spasm</b> explode all trees in <b>MeSH products</b></a>
#11	<a href="#">MeSH descriptor <b>Bronchoconstriction</b> explode all trees in <b>MeSH products</b></a>
#12	<a href="#">(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Record Title in all products</a>
#13	<a href="#">(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Abstract in all products</a>
#14	<a href="#">MeSH descriptor <b>Respiratory Hypersensitivity</b> explode all trees in <b>MeSH products</b></a>
#15	<a href="#">MeSH descriptor <b>Bronchial Hyperreactivity</b> explode all trees in <b>MeSH products</b></a>
#16	<a href="#">(#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)</a>
#17	<a href="#">(leukotrien* NEAR antagonist*) in Record Title in all products</a>
#18	<a href="#">(leukotrien* NEAR antagonist*) in Abstract in all products</a>
#19	<a href="#">(leukotrien* NEAR receptor* NEAR antagonist*) in Record Title in all products</a>
#20	<a href="#">(leukotrien* NEAR receptor* NEAR antagonist*) in Abstract in all products</a>
#21	<a href="#">anti-leukotrien* OR antileukotrien* in Record Title in all products</a>
#22	<a href="#">anti-leukotrien* OR antileukotrien* in Abstract in all products</a>
#23	<a href="#">montelukast OR singulair in Record Title in all products</a>
#24	<a href="#">montelukast OR singulair in Abstract in all products</a>
#25	<a href="#">mk NEXT 0476 in Record Title in all products</a>
#26	<a href="#">mk NEXT 0476 in Abstract in all products</a>
#27	<a href="#">mk-0476 OR mk0476 in Record Title in all products</a>
#28	<a href="#">mk-0476 OR mk0476 in Abstract in all products</a>
#29	<a href="#">(#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28)</a>
#30	<a href="#">(#16 AND #29)</a>

## Anhang B

### Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

#### **Indikation nicht leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma oder Belastungsasthma**

1. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-190.
2. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-727.
3. Davis BE, Cockcroft DW. Effect of a single dose of montelukast sodium on methacholine chloride PC20. *Can Respir J* 2005; 12: 26-28.
4. Gong H, Linn WS, Terrell SL, Anderson KR, Clark KW. Anti-inflammatory and lung function effects of montelukast in asthmatic volunteers exposed to sulfur dioxide. *Chest* 2001; 119: 402-408.
5. Helenius I, Lumme A, Ounap J, Obase Y, Ryttilä P, Sarna S, et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004; 59: 39-44.

#### **Bei leichtem bis mittelgradigem Asthma keine durchgängige Begleitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden**

1. Aventis P. A multicenter, open-label, randomized, parallel groups study to assess the long-term safety performance of fexofenadine compared to montelukast in subjects with asthma. <http://www.clinicaltrials.gov>.
2. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.



3. Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, Estojak J, Bird SR, Hustad CM, et al. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. *J Asthma* 2003; 40: 475-485.
4. Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, Knorr BA, Bratton DL. The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma. *Clin Ther* 2004; 26: 1895-1904.
5. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA, Noonan M, Vandormael K, Stricker W, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000; 55: 260-265.
6. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369.
7. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J* 2005; 26: 36-44.
8. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
9. Malmstrom K, Rodriguez GG, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495.
10. Maspero JF, Dueñas ME, Volovitz B, Pinacho DC, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 96-104.
11. Peroni D, Bodini A, Miraglia DG, Loiacono A, Baraldi E, Boner AL, et al. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy* 2005; 60: 206-210.
12. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-1220.

13. Riccioni G, Della VR, Di IC, D'Orazio N. Effect of the two different leukotriene receptor antagonists, montelukast and zafirlukast, on quality of life: a 12-week randomized study. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 445-448.
14. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, Stelmach W, Kuna P. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 374-380.
15. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-294.
16. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 845-854.
17. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2005; 118: 649-657.
18. Zhang J, Yu C, Noonan G, Reiss TF. Effect of montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, on peak expiratory flow variability. *Clin Ther* 2002; 24: 574-582.

### **Bei Belastungsasthma Vergleichstherapie in Deutschland nicht zugelassen**

1. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: A randomized, double-blind trial. *Ann of Intern Med* 2000;132(2):97-104.
2. Steinshamn S, Sandsund M, Sue Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2004;126:1154-1160.
3. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van-Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547-553.

### **Verwendete Dosierung nicht zugelassen**

1. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, Botto A, Busse WW, Kundu S, et al. Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52: 45-48.
2. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, et al. Increased urinary excretion of LTE<sub>4</sub> after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52: 1030-1035.

### **Keine Behandlung mit Montelukast**

1. Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ, Williams VC, Schwartz JI, O'Byrne PM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D<sub>4</sub>-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1990; 323: 1736-1739.

### **Bei leichtem bis mittelgradigem Asthma Behandlungs- und Beobachtungszeit unter 12 Wochen**

1. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 309-313.
2. Ceylan E, Gencer M, Aksoy S. Addition of formoterol or montelukast to low-dose budesonide: an efficacy comparison in short- and long-term asthma control. *Respiration* 2004; 71: 594-601.
3. Crimi N, Pagano C, Palermo F, Mastruzzo C, Prosperini G, Pistorio MP, et al. Inhibitory effect of a leukotriene receptor antagonist (montelukast) on neurokinin A-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 833-839.
4. Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, Inman MD, et al. Effects of montelukast and budesonide on airway responses and airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1212-1217.
5. Reiss TF, Altman LC, Chervinsky P, Bewtra A, Stricker WE, Noonan GP, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD<sub>4</sub>)

receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 528-534.

6. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999; 14: 23-27.
7. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.
8. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM, et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98: 1051-1062.
9. Yildirim Z, Ozlu T, Bulbul Y. Montelukast and budesonide vs double dose budesonide in moderate asthma. *Eur Resp J* 2001; 18: 261s.

#### **Keine RCT**

1. Anonymos. Antileukotrienes for asthma. *Hosp Pract* 1997; 32: 45.
2. Anonymos. Montelukast for persistent asthma. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40: 71-73.
3. Anonymos. Montelukast and zafirlukast in asthma. *Drug Ther Bull* 1998; 36: 65-68.
4. Anonymos. First reports of adverse drug reactions (ADRs) in recent weeks. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 17: 15.
5. Anonymos. Salmeterol/fluticasone propionate combination inhaler: A convenient and effective therapy for persistent asthma. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 17: 1-5.
6. Anonymos. Montelukast: Oral alternative to inhaled therapy for persistent asthma. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 17: 1-6.
7. Anonymos. An eye on the markets. *Curr Drug Discov* 2002; FEB.: 49-50.
8. Anonymos. Antileukotrienes complement corticosteroids in management of mild to moderate persistent asthma. *Drugs & Therapy Perspectives* 2002; 18: 6-8.
9. Alonso FA, Garcia RF. Difficult-to-control asthma: A diagnostic and therapeutic challenge. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 332-334.

10. Barnes N. Emerging understanding of the role of LTRAs - Disease modification and anti-inflammatory effect. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2001; 1: 34-38.
11. Berkhof J, Parker K, Melnyk BM. The effectiveness of anti-leukotriene agents in childhood asthma: evidence to guide clinical practice. *Pediatr Nurs* 2003; 29: 60-62.
12. Breznay JB, Ellsworth A. New oral therapy for childhood asthma. *J Fam Pract* 1998; 47: 15-16.
13. Cash R, Blonski J. In patients with asthma that is not well controlled with inhaled steroids, does salmeterol (Serevent) or montelukast (Singulair) offer better symptom relief? *J Fam Pract* 2001; 50: 802.
14. Currie GP, Devereux GS, Lee DK, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *BMJ* 2005; 330: 585-589.
15. Dahlen S-E, Back M. Leukotriene receptors: Functional aspects and future targets. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2001; 1: 137-141.
16. Fessler B. Montelukast or salmeterol in the treatment of exercise-induced asthma?. [German]. *Dtsch Apoth Ztg* 1998; 138: 43-44.
17. Gysling G. J. Asthma treatment. [German]. *Pharma-Kritik* 2001; 23: 61-64.
18. Honig PK. Oral montelukast was better than inhaled salmeterol for reducing exercise induced bronchoconstriction in adults with asthma. *Evid Based Med* 2000; 5: 109.
19. Jebrak G. [Leukotriene receptor antagonist effective in chronic asthma]. [French]. *Presse Med* 1998; 27: 1795.
20. Kopp M. Antiinflammatory therapy in different age groups. [German]. *Arztliche Praxis Padiatrie* 2002; 2: 28-29.
21. Macucci F, Guerrini I, Strambi M. Oral montelukast compared with inhaled salbutamol to prevent exercise-induced asthma in children. *Minerva Pneumologica* 2004; 43: 41-49.
22. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 301-307.
23. Migoya E, Kearns GL, Hartford A, Zhao J, van AJ, Tozzi CA, et al. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 487-494.

24. Noonan GP, Williams B, Angner R, Lu S, Knorr B, Reiss TF. Use of oral montelukast in the treatment of asthma. *Compr Ther* 2001; 27: 148-155.
25. Perez O. Montelukast treatment in children with asthma: Test trial. *Rev Alerg Mex* 2000; 47: 30-32.
26. Richardson CR. Leukotriene receptor antagonists versus inhaled steroids in asthma. *J Fam Pract* 1999; 48: 495-496.
27. Satre TJ. Inhaled fluticasone superior to montelukast in persistent asthma. *J Fam Pract* 2002; 51: 780.
28. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 77-87.
29. Vidal C, Fernandez OE, eiro J, Nun~e-R, Gonzalez QA. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 655-658.
30. Von ME, Vignola M, Walls A, Sampson T, Jeffery P, Dahlen S-E, et al. Discussion session II: Inflammation. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2001; 1: 96-101.
31. Wildhaber JH, Sennhauser FH. Asthma in childhood: Diagnosis and treatment. *Ann Nestle* 2002; 60: 74-82.

#### **Ausgeschlossene Publikationssprache**

1. Chen AH, Chen RC, Zheng JP, Zhong NS. [Effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist on patients with asthma]. *Journal of Clinical Internal Medicine* 2001; 18: 194.
2. Jung A. [Anti-leukotrienes in allergic diseases in children]. [Review] [24 refs] [Polish]. *Polski Merkurusz Lekarski* 2003; 14: 631-633.

### **Doppelpublikation**

1. Challenge-Rescue-Study-Group. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98: 1051-1062.
2. -Clinical-Outcomes-with-Montelukast-as-. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216.
3. -International-Study-Group. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97: 234-241.
4. (Capacidad-de-Singulair-Oral-en-la-Prevencion-de-Exacerbaciones-Asmaticas). Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-210.

### **Keine relevanten Zielgrößen erhoben**

1. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 500-506.
2. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Shim JY, Hong TJ, et al. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(2): 162-166.
3. O'Connor RD, Nelson H, Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K, et al. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 815-825.
4. Mastalerz L, Gawlewicz MA, Nizankowska E, Cmiel A, Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1360-1365.
5. Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De GW, Sabbion A, et al. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children. *Eur Resp J* 2002; 20: 104-107.

6. Peroni DG, Piacentini GL, Ressa M, Bodini A, Loiacono A, Aralla R, et al. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 434-437.
7. Pieters WR, Wilson KK, Smith HC, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Fluticasone Propionate Plus Montelukast : A Cost-Effective Comparison for Asthma. *Treat Respir Med* 2005; 4: 129-138.
8. Riccioni G, Vecchia RD, D'Orazio N, Sensi S, Guagnano MT. Comparison of montelukast and budesonide on bronchial reactivity in subjects with mild-moderate persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 111-114.
9. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 2005; 39: 232-236.
10. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhal Toxicol* 2005; 17: 99-105.
11. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, Shtauf B, Blau H, Gil A, I, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1162-1167.

### **Keine Volltextpublikation**

1. Adelman A. Montelukast for mild and exercise-induced asthma. *J Fam Pract* 1998; 47: 335.
2. Agarwal SK. Utility of Montelukast in chronic persistent asthma. *Chest* 2002 , San Diego , CA 2002; 112.
3. Al MH, Taha R, Hamid Q, Olivenstein R. Montelukast reduces TH-2 type Cytokines in induced sputum in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A237.
4. Arduino JM, Santanello NC, Knorr BA. Reduction in percent of days with asthma symptoms and activity limitation in young asthmatic children treated with Montelukast. *Eur Respir J* 2001; 18: 290s.
5. Barnes NC. Current therapy for asthma: Time for a change? *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 13-16.



6. Bisca N, Ionita D, Nemes R. A comparison of Montelukast and Nedocromil sodium efficacy in the therapy of mild to moderate childhood asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 305s.
7. Bisgaard H, Franchi LM, Maspero JF, Sienna MJ, Keklikian E, Soto M, et al. Long-term safety of montelukast in 2-5 year old children with asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 307s.
8. Buchvald FF, Bisgaard H. Comparison of add-on of leukotriene receptor antagonist vs. long-acting beta 2-agonist of FeNO in asthmatic children on regular inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2002; 20: 431s.
9. Capristo AF, Del-Giudice MM, Maiello N, Decimo F, Brunese FP. Montelukast for the treatment of exercise induced asthma in children, mid term study. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 362.
10. Corren J, Firriolo K, Ghannam A, Bird S, Edelman JM. The effect of add-on therapy with montelukast or salmeterol on exercise-associated asthma. *Annual Thoracic Society 97th International Conference* 2001; B49.
11. Dempsey OJ, Wilson AM, Aziz I, Lipworth BJ. Effects of adding in leukotriene antagonist or a long acting beta2-agonist in asthmatic patients possessing the glycine-16 beta2-adrenoceptor genotype. *Thorax* 1999; 54 Suppl 3: A65.
12. Edelman JM, Firriolo KM, Bird SR, Dellea PS, Menten J, Leff JA. The safety of oral Montelukast compared to inhaled Cromolyn in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S111.
13. Fowler SJ, Dempsey AJ, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or Theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S266-S267.
14. Fujimura M, Tachibana H, Myou S. Comparison between effects of leukotriene and thromboxane A2 antagonist in asthma: a preliminary trial. *Eur Respir J* 2000; 16: 522s.
15. Galant S, Gode SS, Kalberg C, Edwards L, Srebro S, Rickard K. Low dose inhaled Fluticasone Propionate provides greater improvement in pulmonary function as compared to Montelukast in patients with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S106.

16. Garde GJ, Haro E, Sanchez-Lucas C, Garde NJ. [Antileukotrienes. Their use in pediatrics]. [Spanish]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28: 136-143.
17. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Wardlaw AJ, et al. A placebo controlled comparison of formoterol, montelukast or higher dose of inhaled corticosteroids in subjects with symptomatic asthma despite treatment with low dose inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: iii11.
18. Kanniess F, Janicki S, Schleiss M, Joerres RA, Magnussen H. Reducing the dose of inhaled corticosteroids (ICS) under therapy with montelukast in stable asthma: effects on lung function and inflammation. *Eur Respir J* 2001; 18: 261s.
19. Kanniess F, Bohme S, Carnarius H, Magnussen H. Flutikason vs. Montelukast: Comparison of the anti-inflammatory effect in patients with moderate bronchial asthma. *Pneumologie* 2001; 55: S8.
20. Knorr B, Nguyen HH, Seidenberg-BC-Reiss TF, Montelukast-Pediatric-Study-Group. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, provides additional clinical benefit in asthmatic children aged 6 to 14 years using inhaled corticosteroids. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9-13; Madrid, Spain 1999; 363.
21. Knorr B, Franchi L, Maspero J, Bratton D, Bisgaard H, Vermeulen J, et al. Montelukast improves daytime and overnight asthma symptoms over a 12-week treatment period in 2-5 year olds. *Eur Respir J* 2000; 16: 307s.
22. Krell RD, Giles RE. Status of leukotriene antagonists and other modulators of lipid mediators. *Agents Actions* 1993; 41: 59-62.
23. Lanier B, Goode-Sellers ST, Edwards LD, Srebro S, Kalberg C, Rickard K. Low dose Fluticasone Propionate provides superior improvement in asthma symptom control and greater physician and patient satisfaction compared to Montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S101.
24. Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rererich T, Killian K, et al. Effects of montelukast and budesonide alone or in combination on allergen induced early and late asthmatic responses, and post-allergen airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A216.
25. Leru P, Baicus C, Gologanu D. Considerations about cost-effectiveness and global satisfaction of asthmatic patients treated with montelukast compared with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 20: 42s.

26. Loland L, Anhøj, Bisgaard H. Pilot study of short-term growth in asthmatic children on montelukast. *Eur Respir J* 2000; 16: 307s.
27. Mastalerz L, Cmiel A, Bestynska KA, Mejza F, Bazan SS, Pierzchalska M, et al. Genetic and clinical features underlying response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur Respir J* 2000; 16: 183s.
28. Meltzer EO, Kalberg C, Srebro SH, Edwards L, Goode-Sellers ST, Rickard K. Low dose fluticasone is more effective than montelukast for the treatment of persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 82.
29. Minoguchi K, Kohno Y, Kobayashi H, Kihara N, Sano Y, Adachi M. Potential antiinflammatory effects of montelukast on airways in asthmatics. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 836.
30. Miraglia-del GM, Forenza N, Capristo A, Spinozzi F, Hernandez S, De-Benedictis FM. Time effect of montelukast in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2001; 18: 119s.
31. Moy J, Weinstein S, Maspero J, Keklikian E, Reiss TF, van AJ, et al. Safety and tolerability of montelukast (Sprinkles) in 6 to 24-month old asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A744.
32. Mzurek J, Wronska J, Chazan R. Clinical benefits and safety of long term treatment with montelukast (M) in patients with mild-to-moderate asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 261s.
33. Nakajima S, Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, et al. Effects of montelukast on tapering inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 260s.
34. Negele K, Stein D, Grubl A, Bauer CP. Value of Montelukast in comparison to Nedocromil-NA in exercise-induced Asthma. *Klin Padiatr* 2000; 212: S80.
35. Netzer N, Steinacker JM, Schuell K, Elser A, Vob HW, Darlath W. Protective effect of oral montelukast (M) in a fixed drug combination of inhaled sodium cromoglycate and reproterol (SCG+R) on exercise induced asthma (EIA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A613.
36. Nizankowska E, Mastalerz L, Sanak M, Martin V, Funk CD, Szczeklik A. genetic and clinical features underlying the response of patients with asthma to treatment with montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A186.

37. Nsouli SM. Efficacy of montelukast, a leukotriene receptor antagonist for the treatment of exercise induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 100.
38. Nsouli SM, McNutt WJ. The addition of montelukast to a low dose inhaled corticosteroid compared with a double-dose of an inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 159.
39. Nsouli SM, McNutt WJ. The additive effects of montelukast and salmeterol in moderate asthmatics who are uncontrolled on a low dose on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 81.
40. Oppenheimer JJ, Pepsin P, Kalberg C, Dorinsky P, Emmett A, Bowers B, et al. Superior asthma control with the Fp/Salmeterol combination product BID oral Montelukast as first-line therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S98.
41. Paterson MC, Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. The effect of combination therapy with salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 3490.
42. Peroni DG, Piacentini GL, Loiacono A, Costella S, Pietrobelli A, De GW, et al. Efficacy of single-dose montelukast on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2001; 18: 495s.
43. Rickard K, Dorinsky PM, Knobil K, Pepsin P, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is more effective than oral montelukast 10mg of as a first line therapy in mild and moderate asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 262s.
44. Steinshamn SL, Sandsund M, Sue CM, Bjermer L. Effects of montelukast on cardiopulmonary ergonomy and physical performance during exercise in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction: a comparative study with salmeterol. *Chest* 2002 , San Diego , CA 2002; 426.
45. Stelmach I, Jerzynska J, Bobrowska M, Kuna P. The effect of montelukast and triamcinolon on clinical parameters and serum levels of ECP, sIL-2R and IL-4 in children with moderate asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 123s.
46. Strauch E, Moske S, Thoma G, Ihorst G, Storm-van's GK, Kuehr J. Antiinflammatory effect of an additional therapy with montelukast on steroid dependent children with asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 492s.

47. Tarraf HN, El-Falaki MM. Steroid sparing effect of montelukast in children with moderate to severe asthma. Annual Thoracic Society 97th International Conference 2001; B49.
48. Varsano I. Montelukast in the management of mild and moderate persistent asthma in children in primary care settings. International Paediatric Respiratory and Allergy Congress 2001; 83-84.
49. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of salmeterol and montelukast as second-line therapy in asthmatic patients not controlled on inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54 Suppl 3: A66.
50. Yaldiz E, Özkan G, Özdemir A, Gür A, Çamsari G. The role of montelukast in the reduction of high dose inhaled steroid in asthmatic patients. *Eur Respir J* 2000; 16: 457s.

## Anhang C

### Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Blake KV. Montelukast: Data from clinical trials in the management of asthma. *Annals of Pharmacotherapy* 1999; 33: 1299-1314.
2. Cates C. Chronic asthma. *BMJ* 2001; 323: 976-979.
3. Dempsey OJ. Leukotriene receptor antagonist therapy. *Postgraduate Medical Journal* 2000; 76: 767-773.
4. Ducharme F, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (2003). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
5. Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respiratory Research* 2004; 5: 17.
6. Kelly CB, Rodgers PT. The role of leukotriene modifiers in the management of exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Pharmacy Technology* 2002; 18: 115-124.
7. Negro Alvarez JM, Miralles Lopez JC, Felix Toledo R, Navarro C, De Lara E, Hurtado T. Does inhaled-corticosteroid-treated asthma improve with the addition of anti-leukotrienes? A review of the literature. [French]. *Alergologia e Inmunologia Clinica* 2002; 17: 265-270.
8. Ram F, Cates C, Ducharme F. Long-acting beta 2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma (2004). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
9. Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SFP. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 367-376.

## Anhang D

### Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

D.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

D.2: Bislang unveröffentlicht Daten aus veröffentlichten Studien

## Anhang D.1

### Kurzbeschreibung der Studie SAM40030

Die Studie SAM40030 war eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Phase IV Studie, in der eine fixe Kombination von Salmeterol und Fluticason (25 µg/50 µg pro Hub, 2 Hübe bid) mit Fluticason (50 µg pro Hub, 2 Hübe bid) plus Montelukast (10 mg sid) verglichen wurde. Die Salmeterol/Fluticason Gruppe erhielt zusätzlich ein Montelukast Placebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf Entzündungsmarker im Sputum. Sekundäre Ziele waren u.a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Asthmasymptomatik sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Bei der Studie handelte es sich um eine explorative Studie, so dass kein primärer Zielparameter definiert wurde und keine Fallzahlschätzung vorgenommen wurde.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt.

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. 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 6 und 12 Wochen Behandlung statt. Die Patienten dokumentierten Asthmasymptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation und den PEF 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 [18]. 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

Tabelle D.2-1 (Ergänzung zu Bjermer 2003)

IMPACT STUDY  
 Time to Discontinuation Analysis (Assessed By Diary Data)  
 Kaplan-Meier Method  
 (Modified Intention-to-Treat Approach)

Montelukast/Fluticasone N=747		Salmeterol/Fluticasone N=743		Between-group Comparison Montelukast vs. Salmeterol		
N	%	N	%	Ratio+	95% CI+	p-value+
125	16.9	110	14.8	1.15	0.89;1.49	0.275

% = Cumulative proportion of patients with discontinuation based on Kaplan-Meier estimation at 48 weeks.  
 + = Ratio and 95% CI are based on the Kaplan-Meier method (P-value from the Log Rank statistic).

IMPACT STUDY  
 Cumulative Proportion of Patients Discontinued from the Study  
 As Assessed By Diary Data  
 (Modified Intent-to-Treat Approach)

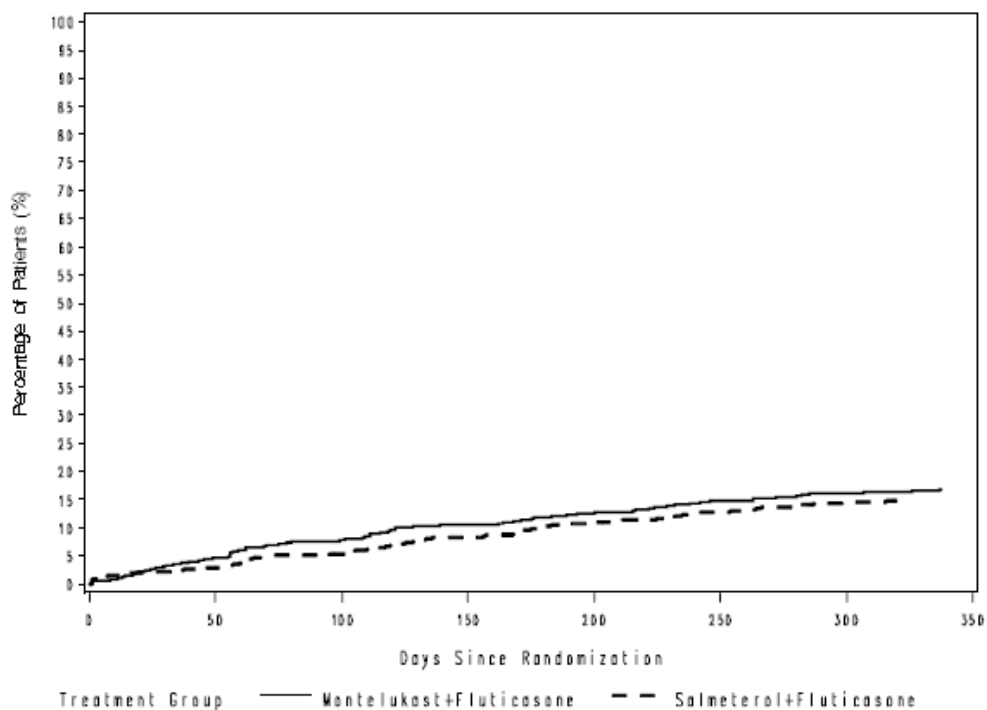


Abbildung D.2-1 (Ergänzung zu Bjermer 2003)

Tabelle D.2-2 (Ergänzung zu Ilowite 2004)

SINGULAIR/NK-0476/120-01  
SNG477

TABLE 4  
Time to Discontinuation Analysis (As Assessed by Diary Data)  
Kaplan-Meier Method  
(Modified Intent-to-Treat Approach)

Montelukast (N=734)		Salmeterol (N=718)		Between Group Comparison Montelukast vs. Salmeterol		
n	%	n	%	Ratio+	(95% CI)+	P-value+
204	27.7	189	26.3	1.05	(0.89, 1.24)	0.522

% = Cumulative proportion of patients with discontinuation based on Kaplan-Meier estimation at 48 weeks.  
+ = Ratio and 95% CI are based on the Kaplan-Meier method (P-value from the Log Rank statistic).

FIGURE 1  
Cumulative Proportion of Patients Discontinued from the Study  
As Assessed by Diary Data  
(Modified Intent-to-Treat Approach)

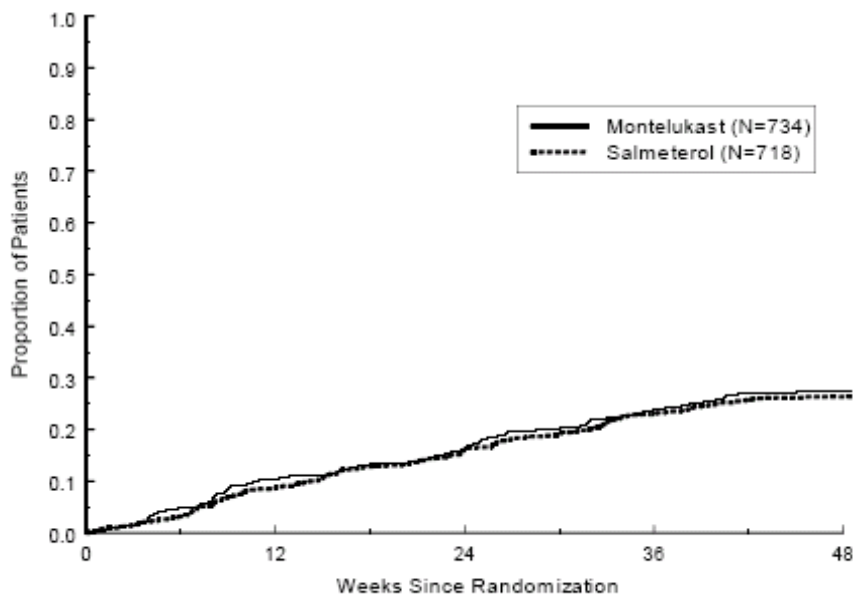


Abbildung D.2-2 (Ergänzung zu Ilowite 2004)

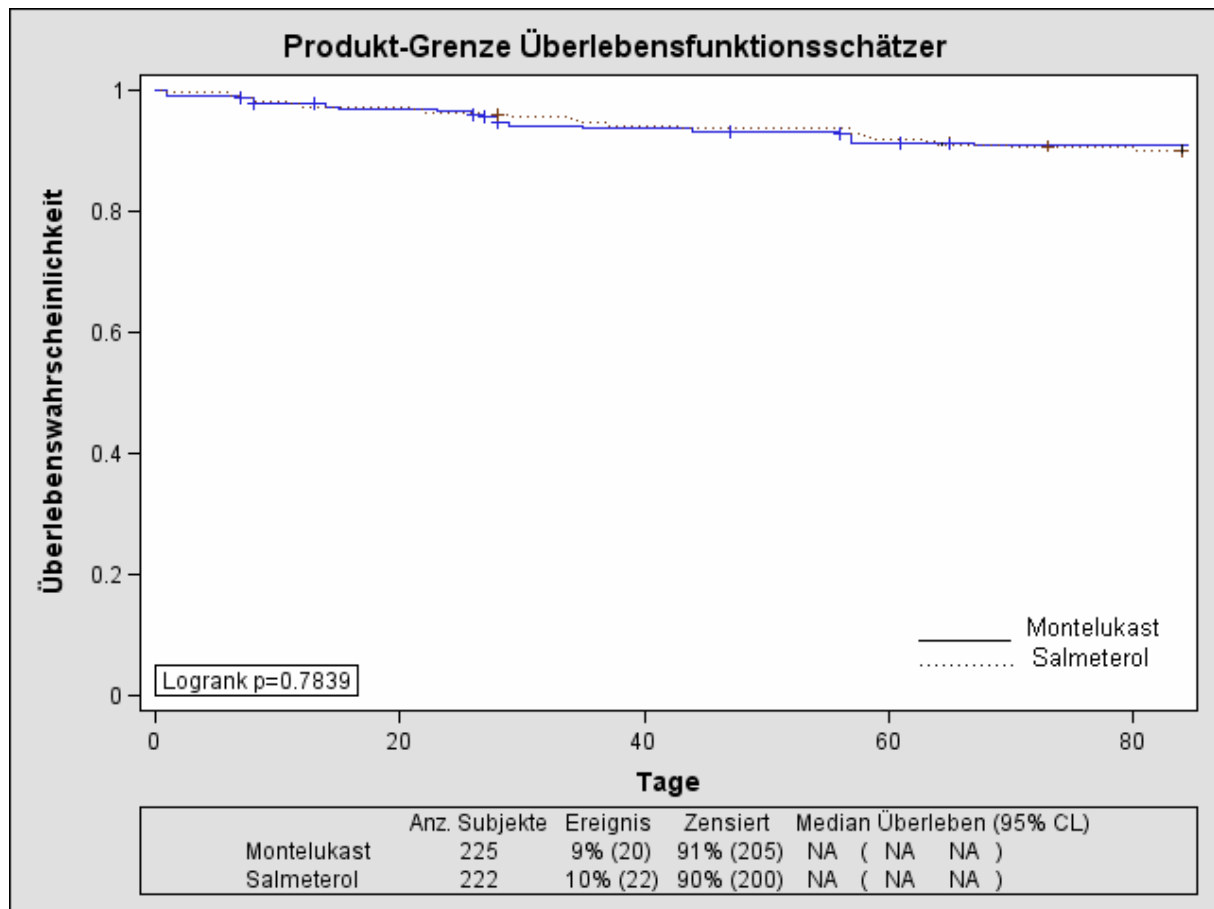
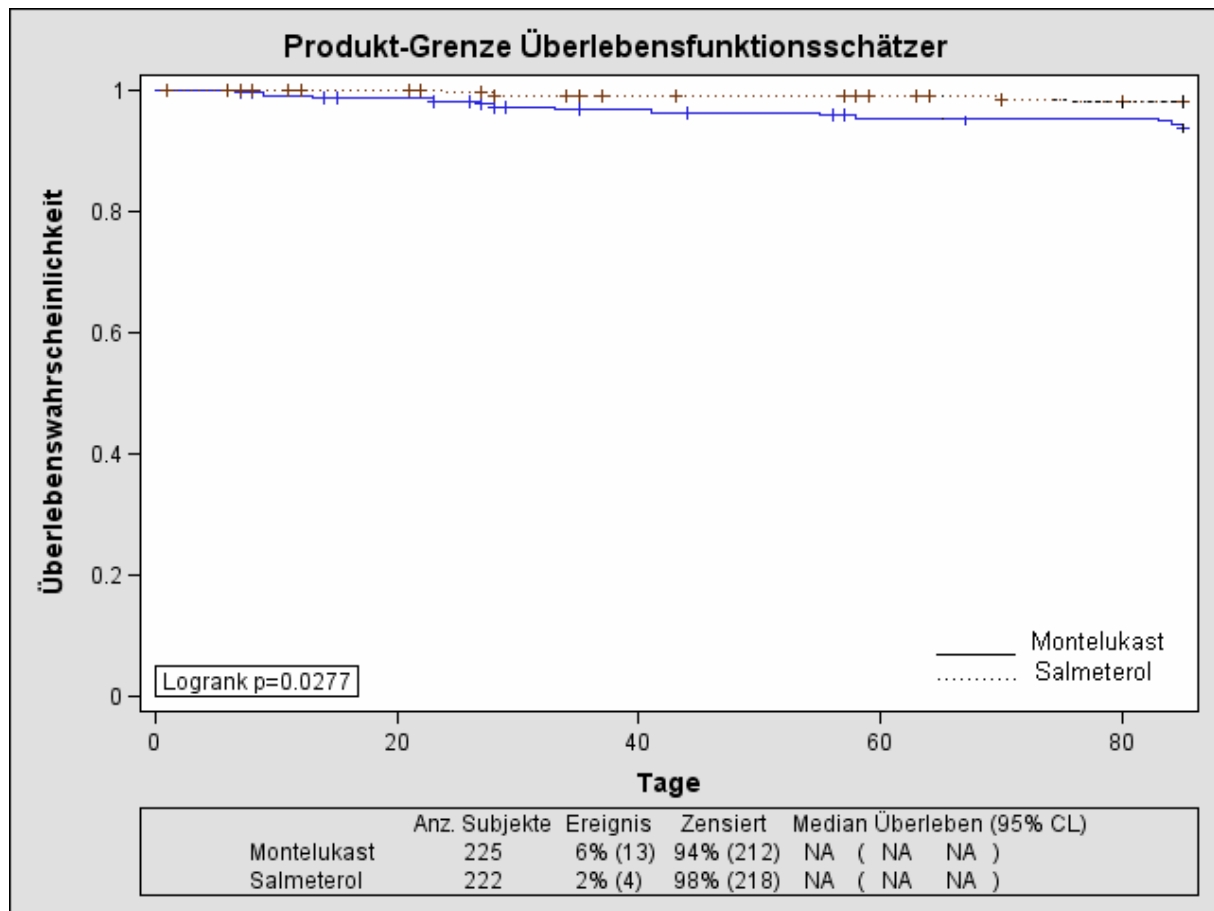


Abbildung D.2-3 (Ergänzung zu Nelson 2000) Zeit bis zum Studienabbruch (Abbruch wegen Asthma Exazerbation zensiert), eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers



Berechnung RR aus Kaplan-Meier-Schätzung:

Risiko (Montelukast) = 0.0612  
 Risiko (Salmeterol) = 0.0193  
 RR = 3.17 , 95%-KI: [1.05, 9.53]

Abbildung D.2-4 (Ergänzung zu Nelson 2000) Kaplan-Meier-Analyse des Auftretens von Exazerbationen, eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers

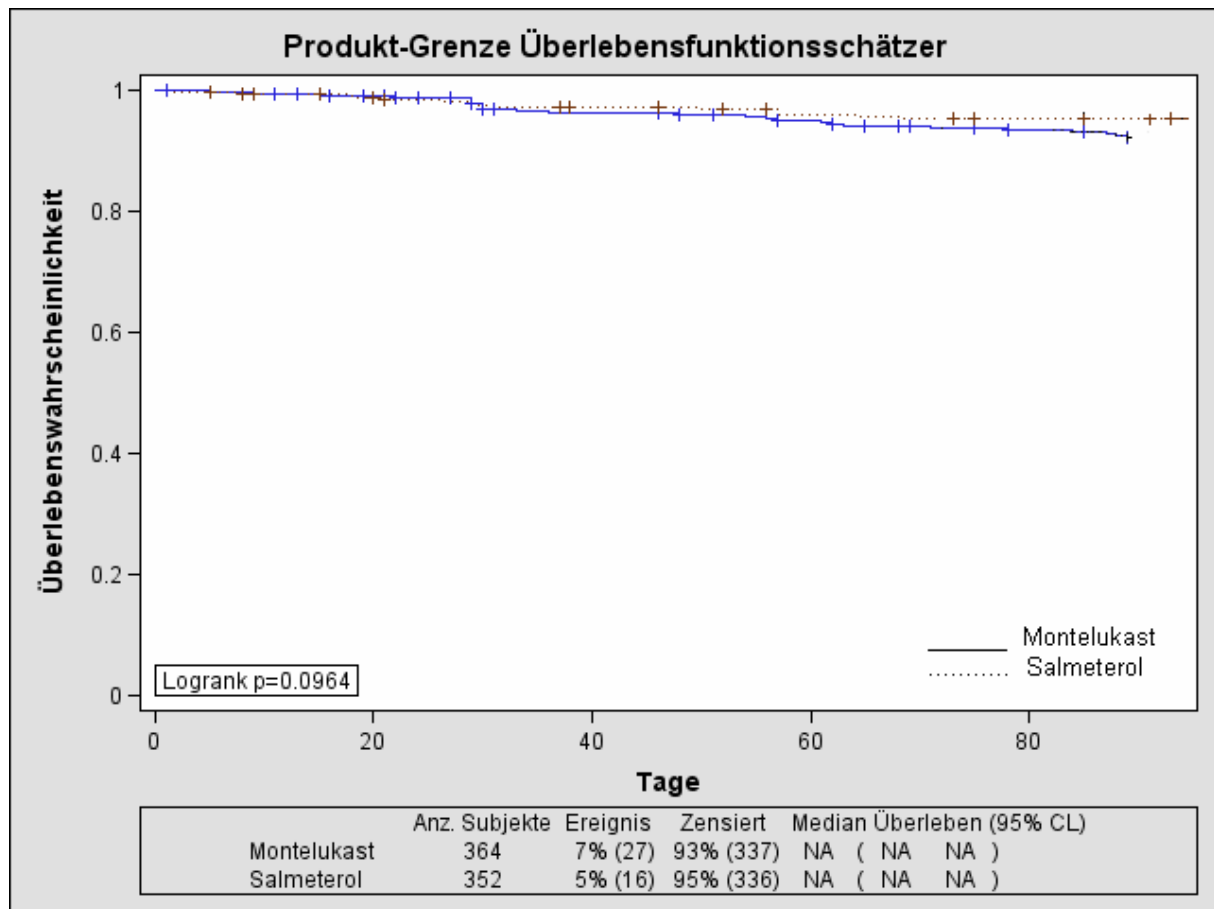
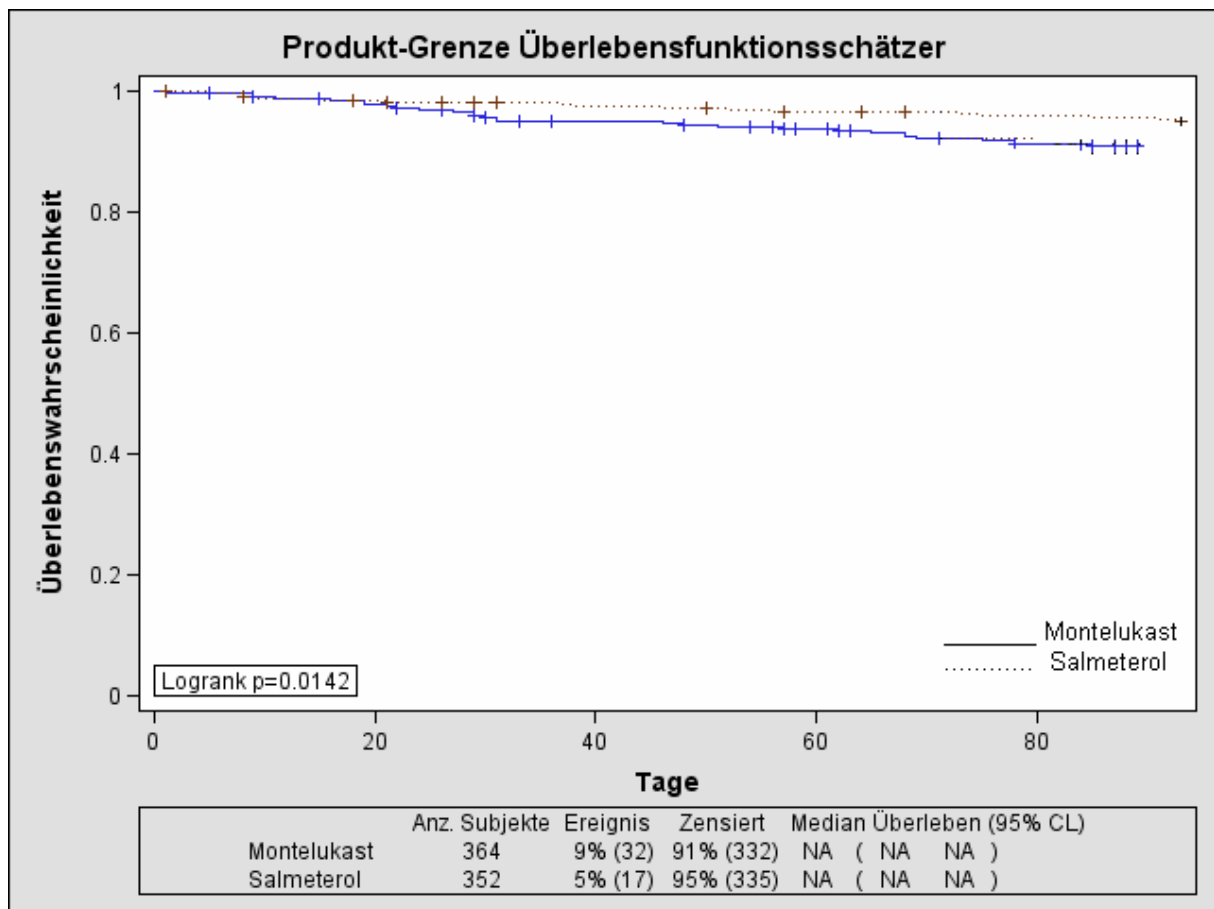


Abbildung D.2-5 (Ergänzung zu Ringdal 2003) Zeit bis zum Studienabbruch (Abbruch wegen Asthma Exazerbation zensiert), eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers



Berechnung RR aus Kaplan-Meier-Schätzung:

Risiko (Montelukast) = 0.0908  
 Risiko (Salmeterol) = 0.0496  
 RR = 1.83 , 95%-KI: [1.04, 3.23]

Abbildung D.2-6 (Ergänzung zu Ringdal 2000) Kaplan-Meier-Analyse des Auftretens von Exazerbationen, eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers

## Anhang E

### Protokoll der wissenschaftliche Anhörung zum Vorbericht A05-14 „Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale“ am 17.01.2006 im IQWiG

#### Teilnehmerliste

<b>Name</b>	<b>Institution/Firma</b>
Ingrid Voigtmann	Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)
Andrea Wallrafen	Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)
Prof. Dr. Dieter Köhler	Fachkrankenhaus Kloster Grafenschaft
Dr. Dr. Norbert Banik	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Uwe Lützelberger	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Dr. Marion Wencker	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Marion Hens	MSD SHARP & DOHME GMBH
Dr. Karl Krobot	MSD SHARP & DOHME GMBH
Dr. Otfried Zierenberg	MSD SHARP & DOHME GMBH
Dr. Helmut Berck	Patientenliga Atemwegserkrankungen
PD Dr. Bernd Richter	Universität Düsseldorf
Dr. Stefanie Joos	Universität Heidelberg
Dr. Antje Miksch	Universität Heidelberg
Dr. Antonius Schneider	Universität Heidelberg
Prof. Dr. Joachim Szecsenyi	Universität Heidelberg
Dr. Ernst Rietschel	Universität Köln (Vertretung Prof. Dr. Seidenberg)
Prof. Dr. J. Christian Virchow	Universität Rostock
Dr. Martina Burger	IQWiG
Markos Dintsios	IQWiG
Dr. Anna-Sabine Ernst	IQWiG
Dr. Markus Follmann	IQWiG
Dr. Ulrich Grouven	IQWiG
Dr. Thomas Kaiser	IQWiG
PD Dr. Stefan Lange	IQWiG
Dr. Regine Potthast	IQWiG
Anne Stich	IQWiG
Elke Vervölgyi	IQWiG
Dr. Beate Wieseler	IQWiG

## Tagesordnung

Moderation: PD Dr. Stefan Lange

Begrüßung

Einleitung

- TOP 1 Generelle Aspekte der Methodik des Projekts
- Beschränkung auf RCTs
  - Berücksichtigung deskriptiver Evidenz
  - erhöhtes Risiko falsch negativer Ergebnisse
  - Interpretation von statistischer Signifikanz und von Trends
  - Mittelwertsbetrachtungen versus Responder-Analysen
- TOP 2 Mindeststudiendauer
- TOP 3 Studienqualität
- TOP 4 Lungenfunktion als Zielparameter
- TOP 5 Ausschluss von Studien mit einem hohen Anteil an Patienten mit „schwerem Asthma“
- TOP 6 Montelukast Monotherapie
- TOP 7 Einsparung von ICS
- ICS Einsparung als Wirksamkeitsparameter
  - Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen von ICS
- TOP 8 Risikoprofil von Salmeterol
- Berücksichtigung bei der Bewertung von Montelukast
  - Ergebnisse zum Risikoprofil aus den eingeschlossenen Studien
- TOP 9 Saisonale allergische Rhinitis
- TOP 10 Belastungsasthma
- Definition
  - Endpunkte (FEV<sub>1</sub>)
  - Einschluss der Studie von Storms 2004
- TOP 11 Stellenwert der oralen Applikation
- Therapieadhärenz
  - Handhabungsprobleme Sprays und Pulverinhalatoren
- TOP 12 Fazit der Nutzenbewertung von Montelukast
- TOP 13 Verschiedenes



Name	Beitrag
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrüßung der Anwesenden</li> <li>• Anmerkungen zum Ablauf der Diskussionsrunde; Sinn der wissenschaftlichen Anhörung erläutert und Voraussetzung der Teilnahme genannt; Hinweis auf Vertraulichkeit der Unterlagen zur Anhörung</li> <li>• Frage nach Ergänzungen zur Tagesordnung</li> </ul>
<b>TOP 1</b>	<p><b>Generelle Aspekte der Methodik des Projekts</b></p> <p><b>1: Beschränkung auf RCTs</b></p>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs entscheidend für gesicherte Evidenz, Kongruenz mit Daten aus nicht-RCT-Studien aber ggf. evidenzsteigernd</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch MSD orientiert sich an der international akzeptierten Evidenzhierarchie (Meta-Analysen, RCTs, Beobachtungsstudien)</li> <li>• bestimmte Aspekte (Compliance, inhalative Anwendungsformen) kaum mit RCTs abbildbar; zur Verblindung double-dummy-Design notwendig; Unterschiede aufgrund der Handhabung der Präparate können deshalb in diesen Studien von den Patienten nicht wahrgenommen werden; deswegen sind solche Fragestellungen mit „offenen“ RCTs bzw. anderen Studienformen (Beobachtungsstudien) zu klären</li> <li>• Handhabungsunterschiede können Konsequenzen auf Therapietreue in der Langzeitanwendung haben: solche Fragestellungen am besten in Beobachtungsstudien zu untersuchen</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich therapeutischer Interventionen valide nur durch RCTs möglich, da nur dieses Design Kontrolle bekannter und unbekannter Störgrößen erlaubt; Ergebnisse aus Beobachtungsstudien ggf. nicht valide, da eine Kontrolle der Störgrößen schwierig ist</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stimmt diesen Aussagen zu</li> </ul>

Name	Beitrag
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• richtig, dass sich gewisse Fragestellungen nicht doppelblind untersuchen lassen; die Einschlusskriterien für dieses Projekt verlangen aber keine doppelblinden Studien; auch offene randomisierte Studien sind gemäß Einschlusskriterien berücksichtigt worden</li> <li>• Position des IQWiG, dass die patientenrelevanten Endpunkte in randomisierten Studien untersucht werden könnten; deshalb auf Berücksichtigung von Beobachtungsstudien verzichtet</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übereinstimmung in diesem Punkt</li> <li>• Darreichungsform oral vs. inhalativ, Annehmlichkeiten der Behandlung, Patientenzufriedenheit, Compliance kann in offenen, randomisierten Studien untersucht werden; im Vorbericht keine offenen randomisierten Studien enthalten</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Literaturrecherche hat keine offenen randomisierten Studien zu diesen Fragestellungen ergeben; auch von MSD wurden im Rahmen des Stellungnahmeprozesses keine Studien vorgelegt, die ansonsten den Einschlusskriterien entsprochen hätten</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSD hat mit der Stellungnahme offene randomisierte Studien vorgelegt</li> </ul>
Miksch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Studien, die MSD vorgelegt hat, wurden in der Literaturrecherche identifiziert, entsprachen aber nicht den Einschlusskriterien, da sie ausschließlich eine Montelukast-Monotherapie untersuchten; außerdem zu kurze Studiendauer; diese Studien wurden deshalb ausgeschlossen, nicht weil sie offen waren</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montelukast-Monotherapie in Deutschland nicht zugelassen, deshalb nicht Bestandteil der Bewertung; eigener TOP</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übereinstimmung, dass Wirksamkeit und Sicherheit doppelblind randomisiert untersucht werden sollten, andere Parameter wie Compliance nicht doppelblind randomisiert untersucht werden können</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht doppelblind; aber randomisiert schon</li> </ul>

Name	Beitrag
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kritik an randomisierten Studien oft durch Gleichsetzung mit doppelblinden Studien; weitere Kritikpunkt, dass randomisierte Studien die Behandlungswirklichkeit nicht widerspiegeln, weil sie spezielle Ein-/Ausschlusskriterien haben</li> <li>• Kritik so nicht gerechtfertigt, denn man kann Patienten auch in eine normale Versorgungssituation randomisieren; dadurch gute Generalisierbarkeit der Ergebnisse</li> </ul>
	<p><b>Generelle Aspekte der Methodik des Projekts</b></p> <p><b>2: Berücksichtigung deskriptiver Evidenz</b></p>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frage, ob bei der Bewertung unterschieden werden soll zwischen Daten, die als confirmatorische Zielgrößen erhoben wurden, und solchen, die als sekundäre Zielparameter erhoben wurden, also deskriptiv zu interpretieren sind</li> <li>• ideal wäre die Situation, dass für alle patientenrelevanten Endpunkte Studien mit diesen Endpunkten als primären Zielparametern, also mit confirmatorischer Evidenz, vorlägen</li> <li>• das ist nicht der Fall, häufig sind patientenrelevante Endpunkte sekundäre Zielparameter; diese Daten sollten selbstverständlich berücksichtigt werden, da sonst die Evidenzbasis für die Bewertung noch schmaler wäre</li> <li>• in diesem Zusammenhang auch die Frage des Risikos falsch negativer Aussagen von GSK aufgeworfen</li> </ul>
	<p><b>Generelle Aspekte der Methodik des Projekts</b></p> <p><b>3. erhöhtes Risiko falsch negativer Ergebnisse</b></p>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG-Methodik konzentriert sich auf patientenrelevante Endpunkte; diese häufig nur als sekundäre Endpunkte untersucht; solche Endpunkte oft nur in so genannten Megatrials primäre Endpunkte; trifft allerdings für die Indikation Asthma nicht wirklich zu, da sich z.B. Symptomatik auch in kleineren Studien mit kurzer Dauer untersuchen lässt</li> <li>• Konzentration auf patientenrelevante Endpunkte kann deshalb wegen zu geringer Power zu häufigen falsch negativen Ergebnissen führen; in der Arbeit des IQWiG könnten so wirksame Therapien unterbewertet werden</li> </ul>

Name	Beitrag
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn eine adäquate Zahl von Studien vorliegt, die keine zu große Heterogenität aufweisen, können sekundäre Parameter meta-analytisch aggregiert werden; Aussagekraft ist von kritischer Studienmasse abhängig</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• richtig, aber genau das heißt, dass man nicht sicher sein kann, den wirklichen Effekt auch zu entdecken</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in die Bewertung eingeschlossene Studien sind häufig Zulassungsstudien; deshalb mit von den Zulassungsbehörden spezifizierten primären Endpunkten (z.B. PEF, FEV1); im Nachgang beim IQWiG sekundäre Endpunkte dieser Studien zu betrachten, kann Bias bedeuten</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Punkt falsch negative Aussagen: IQWiG unterscheidet zwischen Nachweis einer Gleichwertigkeit oder Überlegenheit (bei ausreichender Datenlagen) bzw. fehlendem Nachweis einer Gleichwertigkeit oder Überlegenheit (bei unzureichender Datenlage)</li> <li>• zum Punkt Zulassungsstudien: betrachtete Präparate seit Jahren auf dem Markt; Unternehmen können auch nach Zulassung Studien mit patientenrelevanten Endpunkten als primären Zielparametern durchführen</li> <li>• Aufgabe des Instituts, vorhandene Evidenz darzustellen; nicht in der Verantwortung des Instituts, ob es Studien mit patientenrelevanten Endpunkten gibt oder nicht</li> <li>• Studien mit patientenrelevanten Endpunkten sind zu verlangen, da es eine Reihe von Beispielen gibt, bei denen Betrachtung von Surrogatparametern zu Irrtümern geführt hat</li> <li>• nicht richtig, dass Zulassungsstudien per se keine patientenrelevanten Endpunkte betrachten</li> <li>• Studien mit patientenrelevanten Endpunkten können mit den bewerteten Präparaten durchgeführt werden; deshalb wäre es falsch, nur weil diese Studien in unzureichender Zahl vorliegen, auf Studien mit nicht validen Endpunkten zurückzugreifen</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte wird durch Verfahrensordnung des G-BA und durch Sozialgesetzbuch vorgegeben</li> </ul>

Name	Beitrag
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unter den eingeschlossenen Studien gibt es auch solche, die patientenrelevante Endpunkte als primäre Zielparameter untersuchen; das sollte im Bericht entsprechend dargestellt werden</li> </ul>
Szecsenyi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftrag ist Bewertung des Nutzens; in der Medizin häufig Unterschiede zwischen klinischen Parametern und der Lebensqualität und Befinden des Patienten; behandelt werden aber nicht Parameter, sondern Patienten; Bewertung des Nutzens macht also unabhängig von der Gesetzeslage auch aus medizinischer Sicht Sinn</li> <li>• bewertete Präparate in der Versorgung etabliert; jetzt ist die Frage, wie sollen die weiter eingesetzt werden</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einige Studien mit patientenrelevanten Endpunkten als primären Zielkriterien vorhanden</li> <li>• Evidenz soll so vollständig wie möglich abgebildet werden; deshalb auch Berücksichtigung von Daten, die patientenrelevante Endpunkte als sekundäre Zielparameter erheben</li> </ul>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung als primäre oder sekundäre Zielparameter sollte im Bericht klar dargestellt werden</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insbesondere auch Sicherheitsdaten werden fast ausschließlich als sekundäre Zielparameter mitgeführt; diese Daten sind relevant</li> <li>• ebenfalls Hinweis auf Möglichkeit der Meta-Analyse zur Erhöhung der Power</li> </ul>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konfirmatorische Daten haben größere Sicherheit als nicht-konfirmatorische Daten</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht ganz richtig; Frage der betrachteten Fallzahl; Sicherheit einer adäquaten Meta-Analyse von 10 Studien mit sekundären Zielparametern kann genauso gut sein wie Sicherheit aus 5 Studien mit primären Zielparametern; abhängig von Heterogenität, Parametern und Fallzahl</li> </ul>

Name	Beitrag
<b>TOP 1</b>	<b>4. Interpretation von statistischer Signifikanz und von Trends</b>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorschlag GSK: nur statistisch signifikante Unterschiede auch als Unterschiede zu bezeichnen, während im IQWiG-Bericht auch numerisch auffällige Unterschiede ohne statistische Signifikanz als solche benannt werden</li> <li>• IQWiG Vorgehen dadurch begründet, dass vorhandene Evidenz so vollständig wie möglich dargestellt werden soll</li> <li>• abschließende Bewertung natürlich nicht auf Basis einzelner numerisch auffälliger Unterschiede; Bewertung vielmehr auf Basis der Gesamtheit der Ergebnisse</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erkenntnistheoretisches Problem; nicht möglich, Trends unbekannter Stärke einmal als Trends zu interpretieren und dann wieder als Nichtvorliegen eines Trends</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pragmatischer Ansatz; Bewertung als numerisch auffälliger Unterschied, ist im Bericht transparent; Zahlen, auf denen die Einschätzung beruht, werden im Bericht genannt; jede einzelne Einschätzung kann also überprüft und kommentiert werden</li> <li>• Alternative zu diesem Vorgehen wäre, all diese Evidenz nicht zu berücksichtigen; aufgrund der eben diskutierten Problematik, dass patientenrelevante Endpunkte häufig nur sekundäre Zielparameter sind, zeigen sich oft keine statistisch signifikanten Unterschiede; sich nicht zu ggf. vorliegenden numerischen Unterschieden zu äußern würde bedeuten, all diese Evidenz nicht zu nutzen</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• enthält ein Element der Subjektivität</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• richtig</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5%-Niveau, das üblicherweise verwendet wird, ist ebenfalls subjektiv und arbiträr</li> <li>• Unterschied oder Nichtunterschied fließend; kann in gewissem Umfang quantitativ beschrieben werden</li> </ul>

Name	Beitrag
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch Konfidenzintervalle kann auch klinische Relevanz beurteilt werden; die Beurteilung auch subjektiv</li> <li>• Leser kann anhand der Konfidenzintervalle Relevanz selbst beurteilen; nicht notwendigerweise Beschreibung durch Autor des Berichts notwendig</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn Konfidenzintervall einen neutralen Wert einschließt, ist der Unterschied nicht relevant</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjektivität möglicherweise der Nutzenbewertung inhärent; jeder Patient empfindet ggf. andere Aspekte einer Therapie als nützlich; bisher keine guten Vorschläge, wie damit umgegangen, wie dieses Problem zusammenfassend dargestellt werden kann</li> <li>• Notwendigkeit, die Gesamtheit der Ergebnisse darzustellen; streng die 5-%-Grenze einzuhalten, wird der Problematik auch nicht gerecht</li> </ul>
<b>TOP 1</b>	<b>5. Mittelwertsbetrachtungen versus Responder-Analysen</b>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspekt, der vom Deutschen Allergie- und Asthmabund aufgeworfen wurde; basierend auf Daten, die zeigen sollen, dass Montelukast für einen gewissen Prozentsatz von Patienten keine Wirkung zeigt</li> </ul>
Wallrafen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mangelnde Wirkung bei einem Teil der Patienten wird diskutiert</li> <li>• es wird eine große Bandbreite von Medikamenten benötigt, speziell für Kinder</li> <li>• Art der Darbietung von Montelukast spielt eine Rolle, nicht die Ergebnisse von Studien, denn das Produkt ist ja zugelassen</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Darbietung, Stellenwert der oralen Applikation wird unter TOP 11 diskutiert</li> </ul>
<b>TOP 2</b>	<b>Mindeststudiendauer</b>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil der Stellungnahmen sagt, 12 Wochen sei zu kurz; andere Stellungnahmen halten 12 Wochen für zu lang</li> </ul>

Name	Beitrag
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSD hält Ganzjahresstudien für notwendig</li> <li>• Asthma ist hochzyklisches Krankheitsbild mit saisonalen Einflüssen, deshalb kann nicht von 12-Wochen-Studien auf das ganze Jahr rückgeschlossen werden</li> <li>• Sicherheitsaspekte dieser chronischen Therapie lassen sich ebenfalls nicht in 12-Wochen-Studien bewerten</li> <li>• bei einigen Präparaten das Phänomen der Tachyphylaxie, auch deshalb 12-Wochen-Studien nicht ausreichend</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG hat Studien unter 3 Monaten nicht aufgenommen mit der Begründung, dass für alternativ einsetzbare langwirksame <math>\beta</math>2-Mimetika ein Gewöhnungseffekt nach etwa 3 Monaten beschrieben ist; diesen Effekt gibt es schon nach einigen Tagen</li> <li>• einige Kinderstudien mit kürzerer Studiendauer, die wichtige Informationen geliefert haben; wichtig für Kinderärzte, weil für Kinder nur sehr selten Studien vorliegen, diese Studien wurden aufgrund der Studiendauer ausgeschlossen</li> <li>• fehlende Studien mit Kindern sind auch Problem der Zulassung; deshalb ist das Präparat zur Monotherapie nicht zugelassen</li> <li>• Kinderärzten würden sich die Haare sträuben, wenn sie aufgrund der Stellungnahme des IQWiG gezwungen würden, Montelukast zur Monotherapie nicht mehr zu verordnen</li> <li>• Problem bei der Therapie von Kindern, dass Medikamente, die für Erwachsene applizierbar sind, für Kinder unter 6 und für Kinder zwischen 6 und 14 Jahren häufig nicht anwendbar sind; deshalb muss eine Alternative zur Verfügung stehen, eine Monotherapie</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie wird in separatem TOP diskutiert</li> <li>• Mindeststudiendauer nicht primär durch Tachyphylaxie begründet, sondern durch die Tatsache, dass hier eine Dauertherapie einer chronischen Erkrankung bewertet werden soll</li> <li>• Mindeststudiendauer Abwägung zwischen Aspekten der Wirksamkeit und der Sicherheit; richtig ist, dass Sicherheit um so besser abgebildet wird, je länger die Studien sind; die Wirksamkeit kann in 12-Wochen-Studien aber schon gut abgebildet werden, für die Asthmasymptomatik ist eine schnelle Reaktion auf eine Therapie belegt</li> </ul>



Name	Beitrag
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aussage zur Wirksamkeit nicht gültig für die Bewertung von Exazerbationen; 12 Wochen sehr kurz für Bewertung von Exazerbationen</li> <li>• auch für Exazerbationen saisonale Einflüsse wichtig; deshalb Ganzjahresstudien notwendig</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur jahreszeitlichen Beeinflussung: auch in 12-Wochen-Studien werden Patienten über das ganze Jahre beobachtet, da der Einschluss sukzessive erfolgt; eine solche Studie läuft nicht z.B. ausschließlich im Frühjahr; die Studien beobachten zumeist eine Patientenpopulation über die Gesamtheit des Jahres</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch wenn für Exazerbationen 48-Wochen-Studien günstiger sind, ist diese längere Studiendauer nicht generell zu fordern; andere patientenrelevante Endpunkte können mit kürzerer Studiendauer beobachtet werden (z.B. Asthmasymptomatik)</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für Asthmasymptomatik richtig, geeignete Studiendauer hängt vom Endpunkt ab</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Endpunkten, die längere Studiendauer benötigen, wird man ggf. keinen Effekt sehen; das wäre wieder fehlende Evidenz eines Effekts, aber kein Nachweis eines nicht vorhandenen Effekts</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für antientzündliches Therapieprinzip sind 12 Wochen großzügig niedrig angesetzt; bei inhalativen Steroiden volle Wirkung nach 6-8 Wochen; mit Hyperreaktivitätstestung wahrscheinlich etwas früher</li> <li>• man möchte ja auch keine relevante Evidenz übersehen, deshalb wahrscheinlich vernünftig, die Mindeststudiendauer hier mit 3 Monaten etwas niedriger anzusetzen</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• es geht nicht nur um relatives Risiko, sondern auch um absolutes Risiko und um Risikodifferenz; Studien innerhalb der Saison haben andere absolute Effekte als Studien außerhalb der Saison</li> <li>• Ergebnisse von 12-Wochen-Studien können nicht auf das ganze Jahr hochgerechnet werden</li> <li>• Betrachtung von 12-Wochen-Studien für Erkrankung mit saisonalem Verlauf führt zu Bias</li> <li>• Rekrutierung kann durch Einschlusskriterien ungleichförmig über das Jahr verlaufen</li> </ul>

Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Langzeitbehandlungen sind längere Studien zumeist valider, das gilt aber nicht nur für Asthma, sondern auch für andere Erkrankungen</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-Wochen-Studien bei Erkrankungen mit saisonalem Verlauf führen bei randomisiertem Design nicht zum Bias; es kann zu einer Unterschätzung oder Überschätzung des Effekts kommen, aber nicht zu einem Bias zu Gunsten oder Ungunsten einer Therapie</li> <li>• Mindeststudiendauer heißt ja, dass auch längere Studien betrachtet werden</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch über das Jahr laufende Rekrutierung der Patienten und durch Betrachtung mehrerer Studien Abbildung der saisonalen Effekte</li> <li>• Aspekt der Berücksichtigung kürzerer Studien (&lt; 12 Wochen) bei der Bewertung des Nutzens von Montelukast für Kinder; nicht gerechtfertigt, da das IQWiG auch für Kinder zu einer validen Bewertung kommen möchte; weniger valide Bewertung für Kinder nicht akzeptabel</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vom National Heart, Lung and Blood Institute initiierte Studie hat gezeigt, dass es eine Gruppe von Kindern gibt, die von einer Montelukast-Monotherapie profitiert, nicht aber von lokalen Steroiden; diese Studie ist kürzer als 12 Wochen, liefert aber trotzdem wichtige Information (Szeffler et al., 2005)</li> <li>• grundsätzliche Zustimmung, dass für Bewertung bei Kindern genauso stringente Kriterien gelten müssen wie bei Erwachsenen</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Behandlungsalltag ggf. auch bei chronischen Erkrankungen kurze Behandlungszeiträume</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wie viele Studien sind wegen zu kurzer Behandlungsdauer herausgefallen?</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für diese Frage muss der Zulassungsstatus berücksichtigt werden; kürzere Studien im Wesentlichen für Monotherapie, die in Deutschland nicht zugelassen ist</li> <li>• IQWiG nimmt im vorliegenden Auftrag keine Bewertung einer nicht zugelassenen Therapie vor</li> </ul>

Name	Beitrag
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bekräftigt, dass IQWiG keine Off-Label-Therapien bewertet; weist darauf hin, dass bei der Entscheidung des G-BA auch die Versorgungssituation eine Rolle spielen kann</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weist darauf hin, dass in der Pädiatrie ein großer Teil der Behandlungen Off-Label ist (in der jüngsten Altersgruppe im stationären Bereich bis zu 90% der Behandlungen, im ambulanten Bereich bis zu 20%); gesetzlich vorgegebene Vorgehensweise des IQWiG, d.h. ausschließlich Betrachtung von zugelassenen Therapien, deshalb für die Pädiatrie problematisch</li> <li>• spezielle Situation in der Pädiatrie sollte deshalb in allen Projekten gesehen werden</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkung der Arbeit des IQWiG kann sein, dass diese Problematik deutlich wird; IQWiG muss sich trotzdem an gesetzlichen Auftrag halten</li> </ul>
Berck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aus Patientensicht hat das IQWiG auch die Funktion, auf derartige Problematik auf der Basis praktischer Erfahrungen aufmerksam zu machen; das IQWiG hat die Möglichkeit, die Politik zu erreichen</li> </ul>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG bewertet zur Zeit 2 Substanzen, die noch nicht zugelassen sind</li> <li>• für die Monotherapie bei Kindern gibt es Evidenz, warum kann dann nicht auch diese Evidenz berücksichtigt werden</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG wird keine Bewertung von Substanzen veröffentlichen, die noch nicht zugelassen sind</li> </ul>
Schneider	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis auf Bringschuld anderer Parteien z.B. des Pneumologenverbandes oder der Industrie; auch von dieser Seite können Reviews und Bewertungen durchgeführt werden</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumologen nicht glücklich mit Zulassungstext, insbesondere bzgl. Belastungsasthma; schwierig zu differenzieren: Montelukastgabe einmal im Monat oder im Vierteljahr zur Verhinderung des Anstrengungsasthmas oder tägliche Gabe zur Verhinderung des Anstrengungsasthmas; bei täglicher Gabe liegt Montelukast-Monotherapie vor; das ist zulassungskonform</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• solche Studien (dauerhafte Monotherapie bei Belastungsasthma) wurden nicht ausgeschlossen</li> </ul>

Name	Beitrag
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassungstext erlaubt dem behandelnden Arzt die Monotherapie, wenn der Patient Anstrengungsasthma hat; da 70-90% der Patienten Anstrengungsasthma haben, wenn man sie entsprechend untersucht, ist die Monotherapie im Prinzip zugelassen</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie zugelassen nur bei Belastungsasthma als überwiegender Komponente des Asthmas</li> </ul>
Szecsenyi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• problematisch, dass ausgerechnet für Kinder Therapieprinzipien angewendet werden sollen, ohne dass Erkenntnisse über längerfristigen Nutzen oder Risiken vorliegen; fordert für Kinder besondere Vorsicht</li> <li>• Montelukast wird systemisch gegeben, ohne dass bekannt ist, welche Auswirkungen das langfristig haben kann; Studien sollten länger als 2, 4 oder 6 Wochen dauern; Patientensicherheit muss kritisch bewertet werden</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfangreiche Evidenz für Monotherapie bei Kindern verfügbar; Monotherapie bei etwa 3000 Kindern im Vergleich zu Plazebo oder Therapiealternativen geprüft</li> <li>• Antrag auf Zulassung der Monotherapie in der EU läuft; Zulassung eine Frage der Zeit</li> <li>• vorhandene Evidenz sollte auch in der Bewertung des IQWiG schon genutzt werden; ansonsten müsste der IQWiG-Bericht nach der Zulassung revidiert werden</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Moment keine Zulassung der Monotherapie bei chronischem Asthma, deshalb keine Berücksichtigung dieser Indikation in der Bewertung möglich</li> <li>• sollte sich Zulassungssituation nach Fertigstellung des IQWiG-Berichts ändern, kann der G-BA eine neue Bewertung beauftragen</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• das IQWiG muss innerhalb überschaubarer Zeiträume Entscheidungsgrundlagen für den G-BA zur Verfügung stellen; deshalb müssen Projekten in definiertem Rahmen bleiben; Erweiterung der Fragestellungen durch neue Aufträge möglich</li> <li>• damit TOP 2 und TOP 6 (Monotherapie) abgehandelt</li> </ul>

Name	Beitrag
<b>TOP 3</b>	<b>Studienqualität</b>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSD-Studien haben hohe Qualität</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG betrachtet nicht Studienqualität allein, sondern eine Kombination aus Studien- und Berichtsqualität, weil das nicht trennbar ist</li> <li>• Erfahrungen aus bisherigen Projekten: Mängel der Studien- und Berichtsqualität sind in der überwiegenden Zahl der Fälle auf mangelnde Berichterstattung zurückzuführen</li> <li>• IQWiG ist auf die Publikationen der Studien als Quelle angewiesen; diese Publikationen häufig unvollständig; Methodik und Ergebnisse der Studien können dann nicht abschließend bewertet werden, das ist ein Mangel</li> <li>• Bericht wird um Zusatzinformationen aus der Stellungnahme ergänzt</li> </ul>
<b>TOP 4</b>	<b>Lungenfunktion als Zielparameter</b>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG sieht Lungenfunktion nicht als patientenrelevanten Endpunkt, weil eine Reihe von Arbeiten zeigen, dass zwischen der Symptomatik, als der von Patienten wahrnehmbaren Auswirkung der Erkrankung, und der Lungenfunktion keine gute Korrelation besteht</li> <li>• aktuelle Arbeit (Jenkins et al., 2005) zeigt eine gute Korrelation innerhalb der verschiedenen Lungenfunktionsparameter, eine gute Korrelation innerhalb der Zielgrößen, die die Symptomatik abbilden, aber keine Korrelation zwischen den beiden Gruppen von Zielparametern</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mangelnde Korrelation richtig für Patienten mit schwerem Asthma, nicht für Patienten mit leichtem Asthma; Patient mit schwerem Asthma nimmt weitere Verringerung der Lungenfunktion nicht mehr wahr; anders bei leichtem Asthma</li> <li>• viele Studien zeigen gute Assoziation von FEV1 und Mortalität, Krankenhausaufenthalten und Exazerbationen</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenhang zwischen FEV1 und Mortalität nicht beim Asthma, nur bei COPD</li> </ul>

Name	Beitrag
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nur auf FEV1-Verbesserung abzielen wäre sicher kritisch, FEV1 gar nicht zu berücksichtigen aber auch</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Studien aus Gründen der Durchführbarkeit häufig FEV1 als Zielparameter verwendet; wenig geeignet beim leichten bis mittelschweren Asthma</li> <li>• aus klinischer Erfahrung: Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma haben normale Lungenfunktion, wenn sie richtig eingestellt sind; keine stabile Lungenfunktionseinschränkung beim Asthmatiker</li> <li>• stimmt zu, dass Lungenfunktion zur Bewertung der Therapie bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma nicht geeignet ist</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweregrad wichtig; gute patientenrelevante Endpunkte bei mittelschwerem und schwerem Asthma, z.B. Exazerbationen</li> <li>• bei leichtem Asthma und bei Belastungsasthma greifen diese Parameter nicht; diese Patienten haben fast keine Exazerbationen</li> <li>• auch Lebensqualität bei Belastungsasthma als Endpunkt nicht geeignet; Zeitraum der Belastung des Patienten zu kurz</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• richtig, wenn Lungenfunktion normal ist, kann FEV1 nicht als Zielparameter dienen; bei eingeschränkter Lungenfunktion schon</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validität von PEF abhängig von Schulung der Patienten; waren Patienten in den Studien adäquat geschult?</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wird in der Regel in Asthmastudien gemacht, ist in den eingeschlossenen Arbeiten aber nicht explizit beschrieben</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch schwächere Korrelation heißt nicht, dass es keinen Zusammenhang gibt</li> <li>• Unterscheidung zwischen Studien- und Betreuungskontext wichtig; wenn FEV1 als Zielparameter untersucht werden soll, werden natürlich Patienten eingeschlossen, bei denen Spielraum für FEV1-Änderung besteht</li> </ul>

Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frage ist, ob Veränderung der Lungenfunktion bei dem Patientenkollektiv, das wir untersuchen, zwingend mit einer Veränderung asthmabezogener, patientenrelevanter Endpunkte verbunden ist</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrelation hängt ab von der Auswahl der Patienten</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität wichtig</li> <li>• Definition eines validen Surrogats ist, dass die Veränderung des Surrogats in reliabler Weise mit einer Veränderung des patientenrelevanten Endpunkts einhergeht</li> <li>• Veränderung muss unabhängig von der Substanz in gleicher Weise gegeben sein</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unabhängigkeit des Zusammenhangs von FEV1 und Symptomen von der Substanz nicht gegeben; es gibt Präparate, die einen guten Effekt bzgl. FEV1 zeigen und einen weniger guten bzgl. Symptomen und umgekehrt</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in bestimmten Patientengruppen ist FEV1 guter Parameter, in anderen nicht; Problem ist Heterogenität der Patienten</li> </ul>
Schneider	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problematik des fehlenden Zusammenhangs zwischen FEV1 und patientenrelevanten Parametern wird beim Salmeterol deutlich; kurzzeitige Verbesserung von FEV1, langfristig Schaden möglich</li> <li>• Studien mit Patienten mit stark eingeschränktem FEV1 oft nicht auf allgemeinmedizinisches Klientel mit weniger stark eingeschränktem FEV1 zu übertragen</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Aussage nicht in Übereinstimmung mit der SMART-Studie</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• generelles Problem, dass manche Substanzen, die kurzfristig eine Verbesserung der Lebensqualität bringen, langfristig für bestimmte Patienten gefährlich sein können</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn Zusammenhang zwischen FEV1 und patientenrelevanten Endpunkten nicht regelhaft gegeben ist, ist die Interpretation von Einzelstudien schwierig; deshalb Konzentration auf patientenrelevante Endpunkte notwendig</li> </ul>

Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frage ist, ob nicht sowohl für chronisches als auch für Belastungsasthma patientenrelevante Endpunkte in den Studien erhoben werden können; offensichtlich können solche Endpunkte erhoben werden, denn es gibt ja Studien, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Lebensqualitätsinstrument vorhanden, das für das Belastungsasthma hinreichend kurze Zeiträume abbilden kann</li> <li>• Belastungstests und Messung der Hyperreagibilität kritisch, weil diese Messparameter extreme Variabilität und Reproduzierbarkeitsprobleme aufweisen; wenn Tests Standardabweichungen von 50% des Messwerts haben, können sie patientenrelevant sein, sind aber nicht für Studien geeignet, die Unterschiede zwischen Gruppen zeigen sollen</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eignung hängt von den erwarteten Gruppenunterschieden ab</li> <li>• jetzt Diskussion der Eignung der Lungenfunktion als Endpunkt beim Belastungsasthma</li> </ul>
Joos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch bei Belastungsasthma kann die Symptomatik sehr gut evaluiert werden; Vorlage eines Symptomfragebogens nach dem Laufbandtest möglich; wurde in drei Studien so durchgeführt</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtberücksichtigung des FEV1 beim Belastungsasthma ist „Unterlassungssünde“</li> <li>• nach Belastung akute Bronchokonstriktion; Hinweise, dass 10% oder 20% Abfall patientenrelevant ist; FEV1-Abfall mit Symptomatik korreliert</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problem, dass Erhebung der Endpunkte historisch gewachsen ist; über lange Zeit Konzentration innerhalb der Zulassungsbehörden und der Pneumologie auf FEV1</li> <li>• eine Reihe weiterer Parameter verfügbar, die nicht 50% streuen; die verwendet werden könnten; Bewusstsein dafür hat sich erst in den letzten Jahren entwickelt; Zulassungsstudien hinken da enorm hinterher</li> </ul>



Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unsicherheit des FEV1 von Frau Hens selbst dargestellt: unklar, ob 10% oder 20% FEV1-Abfall patientenrelevant ist</li> <li>• Sicherheit erlangen, indem man den patientenrelevanten Parameter, die Symptomatik selbst, abbildet</li> <li>• bei einigen Patienten werden bei 10% FEV1-Abfall keine Symptome auftreten, bei anderen schon; entscheidend ist die Symptomatik, die sollte beschrieben werden</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstrengungsasthma ist nicht Sonderform des Asthmas sondern wesentliche Symptomatik des chronischen Asthmas</li> <li>• FEV1 historisch gewachsener Parameter; FEV1-Abfall nach Belastung kann gut gemessen werden; ist gut korreliert mit Symptomatik</li> <li>• Bei Befragung von Patienten nach Symptomatik kann nicht unterschieden werden zwischen Asthma, COPD oder essentieller Hyperventilation</li> <li>• FEV1-Test ist klinisch relevant; warum das Rad neu erfinden</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevanz des FEV1-Abfalls auch durch Verwendung des 20% Abfalls im Provokationstest gezeigt</li> </ul>
Joos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• es gibt Arbeiten, die zeigen auch für Belastungsasthma, dass FEV1-Abfall nicht mit Symptomatik korreliert ist</li> <li>• bei einigen Patienten führen 10% Abfall zu Symptomatik, bei andern nicht; besser Bestimmung der Symptomatik</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 bei Beurteilung einer Langzeittherapie großen Schwankungen unterworfen; für Beurteilung von Langzeitstudien deshalb weniger geeignet</li> <li>• für Belastungsasthma, also die akute Bronchokonstriktion, ist FEV1 dagegen valide</li> <li>• wenn Medikamente getestet werden, die die akute Bronchokonstriktion verhindern sollen, ist FEV1 geeigneter Parameter</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis auf Diskussion um <math>\beta</math>2-Agonisten: verbesserte FEV1 und Lebensqualität; später Verdacht auf erhöhte Mortalität; kritisch, einzelne Parameter herauszugreifen</li> </ul>

Name	Beitrag
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• beim chronischen Asthma werden Symptome behandelt, beim Anstrengungsasthma werden gesunde Patienten behandelt um zu verhindern, dass die Lungenfunktion abfällt</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Unterschied, ob Symptome behandelt werden, oder ob Symptome verhindert werden sollen, in beiden Fällen kann Effekt der Therapie anhand der auftretenden Symptome gemessen werden</li> <li>• TOP 10 Nr. 1 und 2 damit abgehandelt</li> </ul>
<b>TOP 5</b>	<b>Ausschluss von Studien mit einem hohen Anteil von Patienten mit „schwerem Asthma“</b>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• methodisches Problem: Zulassung von Montelukast nur für leichtes bis mittelschweres Asthma, nicht für schweres Asthma; Grund für diese Entscheidung der Zulassungsbehörden ist entweder, dass keine ausreichenden Daten für schweres Asthma vorlagen, oder dass Montelukast bei schwerem Asthma nicht ausreichend leistungsfähig ist</li> <li>• für faire Bewertung des Präparats sollten deshalb Studien mit Patienten mit schwerem Asthma aus der Bewertung ausgeschlossen werden; im Berichtsplan festgelegtes Vorgehen, dass Studien aufgrund der Schweregraddefinition der Studie ein- oder ausgeschlossen werden sollten, nicht durchführbar, da entsprechende Definitionen bzw. Daten oft nicht publiziert</li> <li>• deshalb Anteil der Patienten mit schwerem Asthma aus den vorhandenen Daten abgeschätzt, wie im Bericht beschrieben, und 2 Studien ausgeschlossen</li> <li>• offen für Alternativvorschläge</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie von Price 2003 wurde ausgeschlossen; MSD hat die Rohdaten noch einmal analysiert und untersucht ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ergebnis der Studie</li> <li>• Ergebnis der Analyse: kein Zusammenhang zwischen Schweregrad und Studienergebnis; Studie sollte deshalb eingeschlossen werden; enthält für MSD wesentliche Evidenz</li> </ul>

Name	Beitrag
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSD hat Subgruppenanalyse vorgelegt; 2 nach Schweregrad definierte Subgruppen (&lt; 60% FEV1 und &lt; 70% FEV1); Analyse des Effekts von Montelukast bzw. Vergleichspräparat auf PEF (primärer Zielparameter der Studie)</li> <li>• p-Wert für Interaktion nicht signifikant</li> <li>• gleichzeitig zeigen numerische Daten bessere Effekte von Montelukast bei leichtem bis mittelschwerem Asthma als bei schwerem Asthma; Nichtunterlegenheit bzgl. Vergleichstherapie für leichtes bis mittelschweres Asthma gezeigt, für schweres Asthma nicht</li> <li>• Ergebnisse unterstreichen geringere Wirksamkeit von Montelukast bei schwerem Asthma und bestätigen vom IQWiG gewähltes Vorgehen</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interaktionstest nicht signifikant</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalyse zeigt geringere Wirksamkeit von Montelukast bei Patienten mit schwerem Asthma; deshalb ist Ausschluss von Studien mit vielen Patienten mit schwerem Asthma im Interesse einer fairen Bewertung von Montelukast gerechtfertigt</li> <li>• wie die Ergebnisse dieser Studien beschrieben werden können, ist zu diskutieren</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berechnung von <math>I^2</math> könnte sinnvoll sein</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gewähltes Verfahren, insbesondere Annahme der Normalverteilung der Daten, kritisch</li> <li>• zwei Alternativen möglich: Analyse der Rohdaten, um tatsächliche Verteilung zu ermitteln oder Sensitivitätsanalysen mit und ohne ausgeschlossene Studien</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• regelhafte Analyse von Rohdaten zu aufwendig</li> <li>• ursprünglich war geplant, die Ergebnisse der ausgeschlossenen Studien und den möglichen Einfluss der Studien auf das Bewertungsergebnis in der Diskussion des Abschlussberichts darzustellen</li> <li>• nehmen Anregung auf und werden zusätzlich ein Kapitel im Ergebnisteil des Berichts einführen, in dem die Ergebnisse dieser Studien im Sinn einer Sensitivitätsanalyse dargestellt werden</li> </ul>

Name	Beitrag
<b>TOP 6</b>	<b>Montelukast Monotherapie (diskutiert unter TOP 2)</b>
<b>TOP 7</b>	<b>Einsparung von inhalativen Kortikosteroiden (ICS)</b> <b>1. ICS Einsparung als Wirksamkeitsparameter</b> <b>2. Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen von ICS</b>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung der Ergebnisse der Price-Studie von 2003, zeigt ICS-Einspareffekt der Montelukast-/ICS-Kombinationstherapie</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn Price-Studie wegen zu hohem Anteil von Patienten mit schwerem Asthma sinnvollerweise aus der Bewertung ausgeschlossen wird, können wir sie nicht nur weil die Ergebnisse für Montelukast positiv sind, wieder hereinnehmen</li> <li>• auch andere Studien, die in der Bewertung enthalten sind, zeigen das Einsparpotential durch Montelukast</li> </ul>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Anteils von Patienten mit schwerem Asthma ist post-hoc-Analyse; fehlender Einfluss des Asthmaschweregrads auf die Studienergebnisse wurde gezeigt; Price Studie zeigt wichtige Ergebnisse, sollte deshalb in die Bewertung aufgenommen werden</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlender Einfluss des Schweregrads auf den ICS-Einspareffekt wurde nicht gezeigt</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungnahmen werfen Frage auf, ob Einsparung von ICS ein Wirksamkeitsparameter ist; wird häufig in Studien als Wirksamkeitsparameter verwendet</li> <li>• wir sehen die ICS-Einsparung eher als Surrogat für die ggf. geringeren Nebenwirkungen</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS-Einsparung ist beides, Wirksamkeitsparameter und Surrogat für Nebenwirkungen</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für endgültige Nutzenbewertung nicht von Bedeutung, ob Nutzen durch erhöhte Wirksamkeit oder durch geringere Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit zustande kommt</li> </ul>

Name	Beitrag
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• langfristige Studien, ob Einspareffekt ggf. auch negative Auswirkungen haben könnte, z.B. bzgl. Ummodellierung der Atemwege, fehlen</li> <li>• Nebenwirkungen inhalativer Steroide - Ausnahme bei Kindern - eher gering</li> <li>• Einspareffekt als solcher noch nicht positiv</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsparung ist Surrogat; Beurteilung als Wirksamkeits- oder Sicherheitsparameter hängt von der Fragestellung ab; wird mit unterschiedlichen Studiendesigns untersucht</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wurde hier Wirtschaftlichkeit betrachtet, also die Frage, ob etwas preiswerter ist, wenn der Gebrauch reduziert wird?</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei der Bewertung von Arzneimitteln darf das IQWiG laut Gesetz Wirtschaftlichkeit nicht bewerten</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsparung von ICS zeigt, dass Teil der Wirkung des ICS durch die add-on-Therapie substituiert wird, gilt deshalb als Wirksamkeitsnachweis</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzierung der Nebenwirkungen durch ICS-Einsparung muss tatsächlich gezeigt werden; das wird ja auch im IQWiG-Bericht betrachtet</li> <li>• ICS-Einsparung als Wirksamkeitsnachweis unabhängig von der Verringerung der Nebenwirkungen; sollte deshalb auf jeden Fall betrachtet werden</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevanz der Steroideinsparung auch in Stellungnahme des DAAB angesprochen; welchen Stellenwert hat dieser Punkt aus Patientensicht?</li> </ul>
Wallrafen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroidangst hat hohe Relevanz, speziell bei Kindern und deren Eltern; bei vorliegender Steroidangst sollte alternative Therapieoption verfügbar sein</li> </ul>

Name	Beitrag
<b>TOP 8</b>	<p><b>Risikoprofil von Salmeterol</b></p> <p><b>1. Berücksichtigung bei der Bewertung von Montelukast</b></p> <p><b>2. Ergebnisse zum Risikoprofil aus den eingeschlossenen Studien</b></p>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Punkt 1: Risikoprofil von Salmeterol muss ausführlich gewürdigt werden; dies soll aber in den Projekten geschehen, die langwirksame <math>\beta_2</math>-Sympathomimetika bewerten, nicht bei der Bewertung von Montelukast</li> <li>• im Anschluss an die Bewertung der Asthmapräparate sollen die Ergebnisse zusammengeführt werden</li> <li>• zu Punkt 2: unsere Recherche hat als einziges aktives Vergleichspräparat für der Bewertung von Montelukast Salmeterol ergeben; der Vergleich des Risikoprofils von Montelukast und Salmeterol in diesem Projekt beschränkt sich auf diese Head-to-head-Vergleiche; ggf. können weitere Aspekte des Risikoprofils von Salmeterol in der Diskussion im Bericht angerissen werden</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stellt Meta-Analyse der beiden Ganzjahresstudien vor</li> <li>• Nichtunterlegenheit bzgl. Exazerbationsrate für Montelukast versus Salmeterol</li> <li>• Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Salmeterol signifikant höher als unter Montelukast</li> <li>• Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im kardiovaskulären System signifikant höher unter Salmeterol als unter Montelukast</li> <li>• Rate schwerwiegender Ereignisse im respiratorischen System numerisch höher unter Salmeterol als unter Montelukast</li> <li>• Daten zu unerwünschten Ereignissen im kardiovaskulären und respiratorischen System bisher unpubliziert</li> <li>• valide Daten von &gt; 3000 Patienten; zusammenfassende Tabelle auf S. 112/113 des Berichts sollte unterschiedlichen Stellenwert der Ergebnisse aus großen und kleinen Studien darstellen</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unklarheit bzgl. des Berichts: Unterschiede zwischen Montelukast und Salmeterol für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aber nicht für die häufigsten unerwünschten Ereignisse; wie kommt diese Diskrepanz zustande</li> </ul>

Name	Beitrag
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die häufigsten unerwünschten Ereignisse schließen alle unerwünschten Ereignisse, auch die nicht schwerwiegenden mit ein; ein Unterschied zwischen den Präparaten ist ausschließlich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zu sehen</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weiteres Problem der Tabelle auf S. 112/113 des Berichts: Darstellung einer Vielzahl von Tests, keine Korrektur für Multiplizität</li> <li>• Meta-Analyse der schwerwiegenden Ereignisse aus kleinen 12-Wochen-Studien zeigt keinen Unterschied zwischen den Gruppen; bei der kurzen Studiendauer und der geringen Zahl der Ereignisse auch nicht zu erwarten</li> <li>• Vorschlag: Ergebnisse aus konfirmatorischen Studien separat ausweisen</li> <li>• Tabelle sollte außerdem unterscheiden zwischen relevanten (z.B. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) und weniger relevanten Ergebnissen (z.B. Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse)</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detailinformation zu den aufgeworfenen Punkten im Bericht enthalten</li> <li>• Tabelle ist ein Versuch, die Gesamtevidenz in übersichtlicher Art und Weise zu kommunizieren; hier wurde noch keine Wertung vorgenommen; diese Wertung erfolgt in der Diskussion des Berichts</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frage des IQWiG: wurden Dinge falsch interpretiert oder fehlen Daten, beides ist nicht der Fall</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefahr, dass der schnelle Leser nur die Tabelle berücksichtigt</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• werden versuchen, Tabelle noch klarer zu machen</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabelle sollte unterscheiden zwischen Überlegenheits- und Nichtunterlegenheitsstudien</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerwiegende Ereignisse, die den Unterschied verursachen, sollten explizit benannt werden</li> </ul>

Name	Beitrag
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten liegen uns in dieser Detailtiefe nicht vor, sind nicht in den Publikationen enthalten</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind im Wesentlichen hypertensive Krisen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Thrombosen und Embolien</li> </ul>
<b>TOP 9</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Saisonale allergische Rhinitis</b></li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montelukast hat auch Zulassung für Asthma und allergische Rhinitis; Asthma und allergische Rhinitis sind als Systemerkrankungen zu sehen, die sich an den oberen Atemwegen manifestieren; Erkrankungen sind nicht zu trennen; betrifft sehr viele Patienten</li> <li>• systemischer Wirkansatz von Montelukast erlaubt Behandlung beider Erkrankungen</li> <li>• untrennbarer Zusatznutzen für den Patienten; sollte in die Bewertung eingehen; Studie zur allergischen Rhinitis bei Asthmatikern sollte deshalb auch in der Bewertung berücksichtigt werden</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dazu 2 Punkte</li> <li>• 1) stimmen überein, dass die allergische Rhinitis eine für Asthmapatienten relevante Komorbidität ist; die vorgelegte Studie wird von uns allerdings in ihrer Relevanz kritisch beurteilt, weil sie eine sehr heterogene Patientenpopulation einschließt; so werden nur 40% der Patienten mit ICS behandelt und 50% zeigen keine Reversibilität der Lungenfunktionseinschränkung nach <math>\beta</math>2-Agonisten</li> <li>• 2) bevor wir von einem Vorteil für Montelukast zur oralen Applikation reden können, müssen wir erst überprüfen, ob Montelukast einen Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie bei allergischer Rhinitis hat; d.h. wir müssten zunächst Montelukast bei Asthmatikern für allergische Rhinitis im Vergleich zu Antihistaminika und intranasalen Steroiden bewerten; erst wenn der prinzipielle Nutzen von Montelukast im Vergleich zur Standardtherapie der allergischen Rhinitis geklärt ist, kann die Frage der Applikationsform eine Rolle spielen</li> <li>• diese Fragestellungen sind nicht innerhalb dieses Auftrags zu beantworten, das wäre ein neuer Auftrag</li> </ul>



Name	Beitrag
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• werde die Problematik in der Diskussion des Berichts darstellen</li> <li>• G-BA müsste neuen Auftrag erteilen, wenn er diese Fragestellung für relevant hält</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer bei Studien zur allergischen Rhinitis berechtigterweise kürzer</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer sehen wir hier nicht als problematisch an; kürzere Studiendauer ist zur Beurteilung der Rhinitissymptome berechtigt</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gleichzeitig mit der Linderung der Rhinitissymptome muss auch der Effekt bzgl. des Asthmas betrachtet werden</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• es gibt Daten, die zeigen, dass Therapie der oberen Atemwege auch Asthma bessert; Montelukast Monotherapie der Rhinitis kann auch Asthmasymptomatik bessern; Monotherapie für Asthma aber Off-Label; wie soll das gelöst werden</li> </ul>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung müsste Rhinitis beim Asthmatiker (mit adäquater Asthmatherapie) umfassen; das würde eine entsprechende Suchstrategie, Ein-/Ausschlusskriterien etc. verlangen</li> <li>• es müssten Studien betrachtet werden, in denen Montelukast gegen Rhinitis + Asthmatherapie versus Standardtherapie gegen Rhinitis + Asthmatherapie verglichen wird, um Nutzen von Montelukast bzgl. Rhinitis zu untersuchen</li> <li>• kann nicht im Rahmen dieses Projekts bearbeitet werden, ist separate Fragestellung</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Studien, die in die Bewertung eingeflossen sind, wurde die allergische Rhinitis ja nicht explizit ausgeschlossen; d.h. der Anteil von Patienten mit allergischer Rhinitis ist in den Studien repräsentiert; ggf. vorliegende Vorteile für Montelukast sind in den Studienergebnissen enthalten</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung pathophysiologisch interessant; ältere Studien zeigen, dass bei Kindern, die nasale Steroide gegen Rhinitis erhalten, die Asthmasymptomatik abnimmt; Grund ist wahrscheinlich, dass bei zugeschwollener Nase durch den Mund geatmet wird und die Pollen zu Asthmasymptomatik führen</li> <li>• auf Aspekt der allergischen Rhinitis sollte hingewiesen werden</li> </ul>

Name	Beitrag
<b>TOP 10</b>	<b>Belastungsasthma</b> <b>1. Definition</b> <b>2. Endpunkte (FEV<sub>1</sub>)</b> <b>3. Einschluss der Studie von Storms 2004</b>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TOP 10 Punkt 1 und 2 schon unter TOP 4 abgehandelt; Punkt 3 noch zu diskutieren</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss der Storms-Studie, weil sie Montelukast Add-on-Therapie und nicht Monotherapie bei Belastungsasthma untersucht</li> <li>• Belastungsasthma nicht eigenes Krankheitsbild, sondern Teil eines Asthmas; Belastungsasthma bei bestehendem chronischem Asthma ausgelöst durch Trigger</li> <li>• Zulassung auch in diesem Zusammenhang zu sehen; ermöglicht Behandlung von Patienten, die unter Basisbehandlung mit ICS noch Belastungsasthma zeigen, mit Montelukast (zusätzlich zu ihrer Basistherapie)</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zulassung der Montelukast-Monotherapie bei Belastungsasthma, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt; also für Patienten, deren überwiegende Beeinträchtigung durch das Belastungsasthma zustande kommt</li> <li>• in der Storms-Studie sind Patienten eingeschlossen, die unter ICS noch symptomatisch sind und für die darüber hinaus Belastung ein Trigger ist</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch für Asthmapatienten in der Add-on-Situation kann Belastung noch ein Trigger sein, klinische relevante Situation</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Storms-Studie ist aufgrund der eingeschlossenen Patienten eine Studie zum chronischen Asthma; zum Einfluss von Montelukast und Salmeterol auf belastungsinduzierte Beschwerden bei Patienten mit chronischem Asthma; keine Studie zur Behandlung von Belastungsasthma durch Montelukast Monotherapie</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belastungsasthma auch bei chronischem Asthma relevant, in der Add-on-Situation relevant</li> </ul>

Name	Beitrag
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG überprüft, ob Storms herangezogen werden kann zur Bewertung des chronischen Asthmas (mit der Symptomatik der Beschwerden nach Belastung); nicht des Belastungsasthmas</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung von Montelukast nur bei Bedarf (bei Anstrengung) wäre Off-Label-Use</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Storms-Studie wurde Montelukast durchgängig gegeben, nicht nur bei Belastung</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkung von pädiatrischer Seite: Studien mit Kindern (2-6 Jahre) aus der Bewertung ausgeschlossen, weil es Monotherapie-Studien waren; Studien von Knorr (2001) und Bisgaard (2005)</li> <li>• Belastungsasthma kann bei Kindern von 2-6 Jahren nicht definiert werden, weil keine Methodik vorhanden ist (z.B. standardisierte Laufbelastung), um diese Kinder als Belastungsasthmatiker zu charakterisieren</li> <li>• Belastungsasthma beim kindlichen Asthma aber besonders relevant</li> <li>• sieht bei Kindern aufgrund dieser Situation Montelukast-Monotherapie indiziert</li> </ul>
Miksch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knorr-Studie und Bisgaard-Studie ausgeschlossen, weil bei leichtem chronischem Asthma Monotherapie und nicht Add-on-Therapie untersucht wurde</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie ist zugelassen für Belastungsasthma; Kinder haben in der Regel Belastungsasthma, deshalb müssten diese Studien berücksichtigt werden</li> </ul>
Joos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dann müssten diese Studien entsprechend gemacht und in den Publikationen entsprechend beschrieben werden</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• richtig, bildet aber Realität nicht ab</li> <li>• 80% der Kinder haben Belastungsasthma oder belastungsgetriggertes Asthma; Belastungsasthma und chronisches Asthma können im Alter von 2-6 Jahren nicht getrennt werden</li> </ul>

Name	Beitrag
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tatsache, dass sich Krankheitsbild von Kindern unter 4 Jahren in Studien schwer abbilden lässt (keine Erfassung von Symptomcores möglich, Messung der Lungenfunktion sehr schwierig) sollte nicht dazu führen, dass die Behandlung dieser Kinder in der Bewertung keine Rolle spielt</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grenzbereich zum Off-Label-Use wird in vielen Projekten wichtig werden; Wirklichkeit sollte nicht durch Definitionen zu stark eingeschränkt werden; Grenzbereich zum Off-Label-Use sollte im Bericht beschrieben werden</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse formal richtig; sollte aber nicht durch Nichtberücksichtigung von Evidenz, die formal nicht den Zulassungskriterien entspricht zum Erstattungsabschluss (bei Kindern) durch den G-BA führen</li> <li>• unterstützt Vorschlag, Problematik im Bericht zu beschreiben</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwei Aspekte: 1. Fragestellung, die das IQWiG aufgrund des Zulassungsstatus nicht bewerten kann (z.B. Monotherapie bei chronischem Asthma); 2. Fragestellungen, die das IQWiG aufgrund des Zulassungsstatus bewerten muss (z.B. Kombinationstherapie bei chronischem Asthma)</li> <li>• zu 1: Hinweis auf Problematik notwendig; klarstellen, dass Bewertung keinen Wirksamkeitsnachweis, aber auch keinen Nachweis der Nicht-Wirksamkeit für diese Konstellation enthält</li> <li>• zu 2: bzgl. der Kombinationstherapie bei chronischem Asthma muss auch für Kinder die Evidenz systematisch und stringent bewertet werden; entsprechende Schlussfolgerung muss gezogen werden</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis auf die Möglichkeit des Auslassversuchs; erlaubt, Untergruppen, die profitieren, zu selektieren; sollte von Ärzten häufiger eingesetzt werden</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Off-Label-Bereich ist Grauzone; ob tatsächlich „more good than harm“ erreicht wird, ist unklar; Darstellung sollte verknüpft werden mit Forderung an Industrie, Fachverbände etc., Studien durchzuführen, die die Unsicherheit beseitigen</li> </ul>

Name	Beitrag
TOP 11	<b>Stellenwert der oralen Applikation</b> <b>1. Therapieadhärenz</b> <b>2. Handhabungsprobleme Sprays und Pulverinhalatoren</b>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MSD hat systematische Übersichtsarbeit vorgelegt, in der randomisierte Studien und prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien zusammengefasst wurden; die Arbeit kommt zu dem Schluss, dass die Therapieadhärenz unter oralen Präparaten generell besser ist als unter inhalativen Präparaten</li> <li>• aus IQWiG-Sicht hier einerseits Schwierigkeit der Validität von Evidenz aus nichtrandomisierten Studien</li> <li>• die in diese systematische Übersicht eingeschlossenen Studien untersuchen fast ausschließlich Patienten mit Montelukast-Monotherapie; in den Monotherapie-Studien schlägt ein potenzieller Vorteil der oralen Applikation natürlich viel stärker durch als in der Add-on-Situation, in der der Patient zusätzlich inhaliert; Relevanz der Arbeit für unsere Fragestellung deshalb nicht gegeben</li> <li>• die Einzelstudien kommen außerdem zu sehr heterogenen Ergebnissen; in einzelnen Studien sind die Gruppen nicht vergleichbar (insbesondere bzgl. des Alters und des Asthmaschweregrads); dadurch Validität dieser Evidenz fraglich</li> </ul>
Krobot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Arbeit, die auch randomisierte Studien enthält</li> </ul>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• was waren die Ein-/Ausschlusskriterien?</li> <li>• keine Beschränkung auf Add-on-Therapie, deshalb für diese Bewertung nicht relevant</li> <li>• insbesondere alle RCTs für Monotherapie</li> </ul>
Schneider	<ul style="list-style-type: none"> <li>• orales Präparat zusätzlich zu inhalierter Medikation kann sogar zu Verringerung der Compliance führen</li> </ul>
Berck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablette schlucken ist einfacher als inhalieren; häufig wird falsch inhaliert</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gut möglich, dass orale Applikation zu höherer Compliance führt</li> <li>• Botschaft an Asthmatiker sollte aber nicht sein, dass orale Applikation ausreicht, das wäre gefährlich; jeder Asthmatiker muss die Inhalation für den Gebrauch von Notfallmedikation beherrschen</li> </ul>

<b>Name</b>	<b>Beitrag</b>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problematik der systemischen Gabe sehen; Organismus mit Wirkstoff überschütten, damit wenig am Zielorgan ankommt</li> <li>• auch Montelukast hat Nebenwirkungen</li> </ul>
Hens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weniger Nebenwirkungen als orale Steroide, das ist entscheidend</li> </ul>
Szecsenyi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhaliertes Präparat wirkt nur lokal, kann auch nur lokal schädigen; alles was systemisch gegeben wird, kann auch potenziell systemisch schädigen; insbesondere relevant bei Kindern</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• außerdem berücksichtigen, dass geänderte Compliance nicht unbedingt bessere Ergebnisse bedeutet</li> <li>• Beispiel von Studien mit Autohalern: 70–80% der Patienten haben Fehler beim Gebrauch der Inhaler gemacht; nur bei 10% der Patienten hatte das Auswirkungen auf den FEV1; Patienten haben nachgeregelt</li> <li>• neben Compliance sollte auch Ergebnis untersucht werden</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wichtiger Hinweis; Studien in der systematischen Übersicht bewerten das Ergebnis der Therapie in der Mehrzahl nicht</li> <li>• Hinweise zur Asthmakontrolle nur aus einer Studie; in dieser Studie bessere Compliance für die orale Applikation, aber keine Unterschiede bzgl. des Asthma Outcomes</li> </ul>
<b>TOP 12</b>	<b>Fazit der Nutzenbewertung</b>
Lange	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erstmals soll Fazit der Bewertung diskutiert werden; dieses Fazit basiert auf dem Stand des Vorberichts, also dem Stand vor der Diskussion heute</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zum letzten Satz: wäre richtig, wenn da stände: wird für Kinder zwischen 2 und 6 Jahren nie belegbar sein</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• würde ich nicht sagen</li> </ul>

Name	Beitrag
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Moment keine Instrumente, um Belastungsasthma in diesem Alter zu messen</li> <li>• man könnte theoretisch verlangen, dass Studien gemacht werden, bei denen im Studiendesign diese Kinder ganz klar als Belastungsasthmatiker charakterisiert sind; die Studien mit diesen Kindern gibt es schon, die wurden nur anders charakterisiert; diese Studien mit diesen Kindern müssten dann noch mal gemacht werden; nicht sinnvoll</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazit sehr kurz, mehr Erklärung wäre wertvoll</li> </ul>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazit wird der heutigen Diskussion nicht gerecht</li> <li>• besonders letzter Satz des 1. Abschnitts; Überlegenheit von Montelukast bzgl. Verträglichkeit eindeutig</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• es geht nicht allein um Verträglichkeit</li> </ul>
Zierenberg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtunterlegenheit für Wirksamkeit und Überlegenheit für Verträglichkeit in Meta-Analyse gezeigt; das müsste das Fazit widerspiegeln</li> <li>• diese Daten lagen dem IQWiG vor, das war keine neue Evidenz, die erst heute vorgelegt wurde</li> <li>• für Kinder Vorteile besonders in der Monotherapie</li> <li>• beim Belastungsasthma liegt Fehlinterpretation des Parameters, der überprüft werden soll, vor</li> </ul>
Voigtmann	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wäre fatal, wenn die theoretische Interpretation von Studien, die aufgrund der methodischen Vorgaben vom IQWiG so interpretiert werden müssen, Auswirkung auf die Realität hätten, auf die Erstattungsfähigkeit</li> <li>• dann kaum noch Therapiemöglichkeiten für Kinder</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder einer bestimmten Altersstufe</li> </ul>
Voigtmann	<ul style="list-style-type: none"> <li>• richtig</li> </ul>

Name	Beitrag
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazit reduziert alle Parameter auf ein Statement</li> <li>• Aussage nicht belegt heißt erstmal nicht, ist nicht wirksam, sondern heißt, Evidenz reicht nicht aus</li> <li>• ggf. etwas ausführlicher darstellen</li> </ul>
Berck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frage des IQWiG: wurde etwas falsch gemacht</li> <li>• auch wer nichts falsch macht, macht nicht alles richtig</li> <li>• enge Komprimierung hat die Gefahr, falsch verstanden zu werden; ggf. auch durch interessengeleitete Interpretation falsch verstanden zu werden</li> </ul>
Virchow	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. Paragraph eventuell entflechten</li> <li>• Vergleich mit Salmeterol-Monotherapie bei Belastungsasthma eigentlich nicht zulässig, weil Salmeterol als Monotherapie zur Dauertherapie nicht zugelassen ist</li> </ul>
Wencker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• überrascht, dass Überlegenheit von Salmeterol nicht gezeigt sein soll; S. 86 des Vorberichts zeigt signifikant bessere Ergebnisse bzgl. Exazerbationen für Salmeterol</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. 86, Betrachtung eines Einzelergebnisses (Exazerbationen in 12-Wochen-Studien); in 48-Wochen-Studien kein statistisch signifikanter Vorteil für Salmeterol</li> <li>• Aussagen zur Überlegenheit bzw. Unterlegenheit sind Zusammenschau aller Ergebnisse, aller Aspekte zur Wirksamkeit und Sicherheit</li> <li>• IQWiG sieht Vorteile für Salmeterol bzgl. der Wirksamkeit; Nachteile bzgl. der Sicherheit; in der Konsequenz und Zusammenführung heißt das, dass eine eindeutige Überlegenheit oder eine eindeutige Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol nicht gegeben ist; das wird im letzten Satz des ersten Abschnitts ausgedrückt</li> </ul>
Banik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• warum nur Erwähnung von Salmeterol</li> </ul>
Wieseler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zu anderen Präparaten keine keine direkten Vergleichsstudien</li> </ul>
Köhler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sollte erwähnt werden</li> </ul>



Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskussion macht Abwägungsprozess deutlich: Frau Wencker sieht Vorteil für Salmeterol, Herr Zierenberg Vorteil für Montelukast; Abwägung aller Aspekte ist notwendig</li> <li>• nach Meinung des IQWiG nach Nutzen-Risiko-Abwägung keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit eines der beiden Präparate</li> </ul>
Schneider	<ul style="list-style-type: none"> <li>• muss das so kurz sein?</li> </ul>
Szecsenyi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn es ein einprägsames Fazit sein soll, sollte es so kurz sein</li> </ul>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• letzter Satz so kontrovers, weil er alle Kinder umfasst</li> <li>• spezielle Situation der 2- bis 6-Jährigen könnte festgehalten werden</li> <li>• für diese Kinder ggf. keine Therapiealternativen</li> </ul>
Szecsenyi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis auf Auslassversuche; sollte vom IQWiG transportiert werden</li> </ul>
Rietschel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forcierung von Auslassversuchen nicht Aufgabe des IQWiG; Aufgabe des IQWiG eine Message rüberzubringen, die nicht so aussieht, wie sie zur Zeit im Fazit steht</li> </ul>
<b>TOP 13</b>	<b>Verschiedenes</b>
	Keine Wortmeldungen

## Anhang F

### Stellungnahmen

<b>Stellungnehmende</b>
Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) (Unterschrift liegt separat vor)
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
MSD SHARP & DOHME GMBH
Patientenliga Atemwegserkrankungen
Prof. Dr. Seidenberg (Unterschrift liegt separat vor)
Prof. Dr. Virchow (Unterschrift liegt separat vor)

## Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

**Auftrag des IQWiG/ Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:**

Vorläufige Nutzenbewertung von Montelukast – Auftrag A05-14

**Name, Vorname; Titel und Funktion des/ der Stellungnehmenden:**

1. **Andrea Wallrafen, Geschäftsführung DAAB**
2. **Ingrid Voigtmann, Dipl.-Ing., stellvertr. Geschäftsführung DAAB**
- 3.

**Kontakt für weitere Nachfragen:**

**Institution:** DAAB e.V.

**Anschrift:** Fliethstr. 114, 41061 Mönchengladbach

**Tel./ Fax-Nr.:** 02161/ 814940 Fax: 02161/ 8149430

**E-Mail-Adresse:** [info@daab.de](mailto:info@daab.de)

**1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht**

**2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):**

**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):**

**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):**

Einleitend möchten wir anmerken, dass der DAAB zwar zum Thema Asthma aus der Patientensicht vom IQWiG befragt worden ist, aber nicht im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Asthma-Medikamenten. Aus unserer Sicht ist der Text auf Seite 16 so verstehen.

Damit möchten wir auch unsere Verwunderung darüber ausdrücken, dass, der Gliederung des Formblattes nach zu urteilen, vom IQWiG offensichtlich nur Kommentare zu Studien und deren Qualität bzw. zur projektspezifischen Methodik vorgesehen sind.

Abweichend zur Basis der Evidenz basierten Medizin wird vom IQWiG in keinem Fall auch auf Erfahrungswerte eingegangen.

Die Intention zum Abfassen einer Stellungnahme durch eine Patientenorganisation - und im Falle des Deutschen Allergie und Asthmabundes e.V. (DAAB) der größten Patientenorganisation im Bereich Asthma/Allergie in Deutschland - ist selbstverständlich eine andere. Wir sind uns völlig darüber im Klaren, dass die Bewertung von Substanzen/Substanzgruppen durch das IQWiG von außerordentlicher Bedeutung für die Erstattungsfähigkeit und damit für die Verfügbarkeit von Medikamenten für Patienten ist. Insgesamt verfolgen wir die Entwicklung, Medikamente nach offizieller Zulassung (!) durch das BfArM, immerhin eine Bundesbehörde, von der man annehmen sollte, dass die Erteilung einer Zulassung nicht leichtfertig, sondern auf der Basis valider Daten erfolgt, einer weiteren Überprüfung zu unterziehen, nicht ohne Sorge. Unsere Befürchtung in Anbetracht zunehmend knapper werdender finanzieller Ressourcen im

Gesundheitssystem, besteht darin, dass Patienteninteressen zugunsten wirtschaftlicher Erwägungen hintangestellt werden und der medizinische Fortschritt mit der Entwicklung innovativer Produkte eingeschränkt werden soll.

Als eine Hauptaufgabe als Patientenorganisation sehen wir es daher an, die Interessen der Patienten zu vertreten und zu prüfen, ob patientenrelevante Belange und Erfordernisse in angemessener Weise berücksichtigt werden. Dies betrifft auch diesen Vorbericht.

Asthma ist eine Erkrankung, die sich durch eine große Variantenvielfalt im Hinblick auf Schweregrad, individuellen Krankheitsverlauf, Behandlungsbedürftigkeit und Behandlungsmöglichkeit auszeichnet.

Im Hinblick auf die medikamentöse Therapie verhalten sich leider nicht alle Patienten entsprechend dem statistisch festgelegten Mittelwert gemäß klinischer Studien, sondern sehr individuell und damit unterschiedlich auf therapeutische Interventionen. Aus Sicht der Betroffenen ist ein maßgeblicher Gesichtspunkt für eine erfolgreiche Therapie daher die Verfügbarkeit einer möglichst breiten Palette von Medikamenten (wobei wir davon ausgehen, dass deren Wirksamkeit mit Erteilung der Zulassung entsprechend belegt ist), die eine an den individuellen Erfordernissen ausgerichtete Therapieeinstellung ermöglicht.

Neben der Wirksamkeit einer Substanz ist ein weiterer wesentlicher Aspekt die Sicherheit und Verträglichkeit der verfügbaren Medikamente, da diese in der Regel über einen langen Zeitraum regelmäßig eingenommen werden müssen. Diesem Aspekt sollte in einer patientenorientierten Nutzenbewertung ein hoher Stellenwert eingeräumt werden. In diesem Zusammenhang sei die aktuelle Diskussion um potentielle Sicherheitsrisiken von langwirksamen Betamimetika erwähnt, die in den USA immerhin zu Warnhinweisen in den Produktinformationen dieser Substanzgruppe geführt hat, die auch wir mit Sorge verfolgen. Hier sieht der DAAB im Interesse der betroffenen Patienten die Erfordernis,

daß Therapiealternativen zur Verfügung stehen. Nach unserem Kenntnisstand könnte Montelukast für viele Patienten eine entsprechende Alternative darstellen.

Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass es bei Asthma nur eine sehr begrenzte Palette von Medikamenten gibt. Im Wesentlichen beschränken sich die therapeutischen Möglichkeiten auf (inhalative) Steroide,  $\beta$ 2-Sympathomimetika und Montelukast, im Kindesalter auch noch DNCG. Das Ansprechen auf eine einzelne Substanzgruppe ist interindividuell sehr unterschiedlich und es kann nicht vorhergesagt werden, welche Patienten auf welche Therapie ansprechen werden.

Im Gegensatz beispielsweise zum Bluthochdruck, wo dem Arzt und Patienten eine Fülle von verschiedenen Substanzgruppen zur Verfügung stehen, die im übrigen fast alle problemlos miteinander kombiniert werden können, gibt es bei Asthma nur drei bzw. vier bedeutsame Substanzgruppen, deren Kombinationsmöglichkeit aufgrund der unterschiedlichen Zulassungsgegebenheiten erheblich eingeschränkt sind.

Im Zusammenhang mit Montelukast wird häufig auf eine relativ niedrige Ansprechrate hingewiesen, bei ca. 30% soll angeblich keine oder eine nur ungenügende Wirkung feststellbar sein. Hier sollte man nicht außer Acht lassen, dass in klinischen Studien nicht nur die so genannten „Responder“, sondern auch alle „Nonresponder“ bis zum Ende in der Studie verbleiben und das Ergebnis beeinflussen, d.h. verschlechtern. D. h. bei den 70% der Patienten, die von der Substanz profitieren, ist die Wirksamkeit erheblich höher als klinische Studien dies vermuten lassen. In der täglichen Behandlungssituation sieht es aber so aus, dass „Nonresponder“ früh erkannt und die Medikation abgesetzt wird und nur die „Responder“ weiterbehandelt werden.

Unsere Sorge ist, dass das IQWiG durch Beschränkung auf Mittelwertbetrachtungen den tatsächlichen Wert des Präparates für die Asthmatherapie unterschätzen könnte.

Die Behandlung asthmakranker Kinder ist dem DAAB von je her ein besonderes Anliegen und unsere Aktivitäten in diesem Bereich belegen den Stellenwert, den wir den kleinen

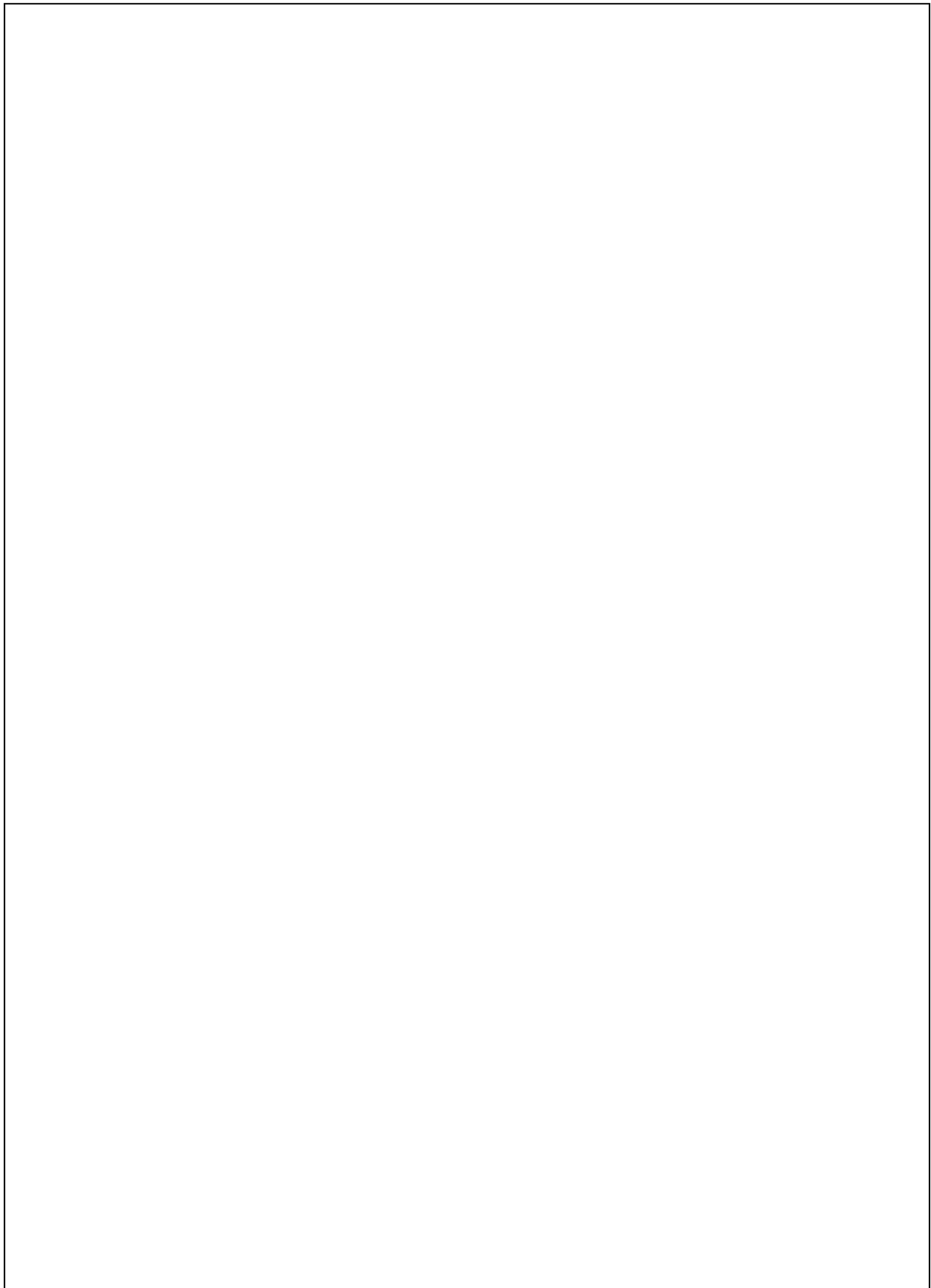


Asthmatikern beimessen.

Bei Kindern ist dem Sicherheitsaspekt von Medikamenten in noch höherem Umfang Rechnung zu tragen als bei Erwachsenen. Hier gilt es alle Risiken, die eine Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Entwicklung befürchten lassen, möglichst zu vermeiden und zwischen dem Nutzen und dem Risiko eines Medikamentes besonders sorgfältig abzuwägen. Inhalatives Kortison ist zweifelsfrei segensreich für die Behandlung junger wie älterer Asthmapatienten und hat die Asthmabehandlung revolutioniert. Systemische Nebenwirkungen (wie z.B. Wachstumsverzögerung bei Kindern, Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion) sind aber auch bei diesen sogenannten topischen Anwendungsformen nicht völlig zu vermeiden und sind auch in die Produktinformationen der Hersteller aufgenommen. Falls es nicht möglich ist, auf inhalatives Kortison zu verzichten, ist es unbedingt erstrebenswert, mit einer möglichst niedrigen Kortisondosis auszukommen. Daher sind Substanzen, die bei vergleichbarer oder geringfügig geringerer Wirksamkeit ein hohes Maß an Sicherheit bieten oder es erlauben, die Kortisondosis zu senken, wie dies z.B. bei Montelukast der Fall zu sein scheint, von großem Wert für die Asthmatherapie.

Nicht unerwähnt bleiben sollen die Patienten, die Handhabungsprobleme mit Sprays aber auch Pulverinhalatoren haben. In besonderem Maße sind hier natürlich Kleinkinder und Säuglinge betroffen. Inhalative Anwendungen sind in dieser Altersgruppe häufig nicht nur ein Problem für die kleinen Patienten selbst, sondern auch für die Mütter, die dafür Sorge tragen müssen und sich dafür verantwortlich fühlen, dass ihr Kind eine wirkungsvolle und verträgliche Therapie erhält.

Wir bitten, diese Punkte bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen und stehen zur Erörterung weiterer Fragen jederzeit zur Verfügung.





Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

\_\_\_\_\_  
Ort/Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

## Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

**Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:**

**Nutzenbewertung von Leukotrien-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen (A05/14)**

**Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:**

**1. WENCKER, Marion, Dr. med.**

Leiterin der Fachabteilung Pneumologie, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**2. BANIK, Norbert, Dr. rer. medic., Dr. ing.**

Leiter der Abteilung Biostatistik und Datenmanagement, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**3. LÜTZELBERGER, Uwe**

Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie & Erstattung, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Kontakt für weitere Nachfragen:**

**Institution:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (z.H. Hr. Lützelberger)

**Anschrift:** Theresienhöhe 11, 80339 München

**Tel./Fax-Nr.:** (Tel) 089 360 44 8298 (Fax) 089 360 44 9 8298

**E-Mail-Adresse:** uwe.luetzelberger@gsk.com

### 1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

Kommentar entfällt

### 2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

#### A. Bewertung von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen (Bjermer-Studie)

Die Bewertung unerwünschter arzneimittelbezogener Nebenwirkungen zeigt in der hier vorgenommenen Metaanalyse eine für die Kombination aus Fluticason und Salmeterol statistisch signifikant erhöhte Rate (Vorbericht S. 98). Diese beruhen alleine auf der Publikation der sogenannten IMPACT-Studie (Bjermer, 2003). In dieser Publikation werden lediglich Gesamtnebenwirkungsraten genannt. Auf S. 97 des Vorberichtes werden die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen genannt, die auf der Meldung des Herstellers beruhen. Hier lässt sich kein Unterschied zwischen der Kombinationstherapie mit Montelukast und der Kombinationstherapie mit Salmeterol feststellen, so dass die Ursache für die erhöhte Nebenwirkungsrate für den Leser unklar bleibt. Hier wäre es wünschenswert, eine detailliertere Auflistung zu erhalten. In der derzeit vorliegenden lückenhaften Auflistung der unerwünschten arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen verbieten sich Rückschlüsse auf eine bessere Verträglichkeit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.

### 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

#### A. Inkonsistenz bei den genannten Therapiezielen für Asthma

In der Zwischenzeit liegt neben dem Berichtsplan und dem Vorbericht für die Leukotrienantagonisten auch ein Berichtsplan für die Kombinationstherapie vor. In beiden Fällen sind Patienten mit Asthma die zu untersuchende Zielgruppe. Jedoch lassen sich Unterschiede in der Ausformulierung der Therapieziele feststellen, die methodisch und

inhaltlich nicht nachvollziehbar sind. Während im Berichtsplan zur Kombinationstherapie die Therapieziele nicht explizit genannt, sondern die Zielgrößen ohne weitere Erklärung gelistet werden, wird im Vorbericht zu den Leukotrienantagonisten das Therapieziel auf Seite 15 explizit aufgeführt. Dabei bezieht sich das IQWiG auf eine Publikation von Tattersfield (Tattersfield et al. Asthma. Lancet 2002). Diese Quellenauswahl erscheint willkürlich, zumal evidenzbasierte konsentrierte Leitlinien existieren, die deutlich höhere Ansprüche an die therapeutischen Ziele bei Asthma bronchiale stellen (z.B. GINA, Deutsche Atemwegsliga). Während Tattersfield neben der Normalisierung von alltäglichem Leben einschließlich normaler Belastbarkeit die Vermeidung von nächtlichem Erwachen, Exazerbationen und Nebenwirkungen als Therapieziele nennt, sind die deutschen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Asthma (Kurzfassung, S. 6) sehr viel spezifischer und fordern, dass diese nicht nur vermieden, sondern vollständig verhindert werden sollen. Darüber hinaus sind weitere Ziele formuliert, nämlich dass keine Notfallbehandlung, kein Gebrauch von Bedarfsmedikation und normale Lungenfunktion erreicht werden sollen. Dass diese Ziele tatsächlich auch realistisch erreicht werden können und Patienten damit erheblich in Ihrer Lebensqualität und Belastbarkeit profitieren, zeigen aktuelle Studien.

## **B. Unvollständige Auswahl von Endpunkten**

### **B1. Lungenfunktion**

Die Auswahl der als Patienten-relevant angesehenen Endpunkte ist unvollständig. Es lässt sich insbesondere nicht nachvollziehen, warum der Endpunkt Peakflow nicht als Patienten-relevant angesehen wird. Der Peakflow ist ein häufig eingesetzter Parameter, um die Güte der Asthmaeinstellung bei Patienten zu untersuchen. Er ist sensitiv auf kleine Änderungen und bildet auch den zeitlich variablen Verlauf der Erkrankung mit Schwankungen innerhalb weniger Stunden sehr gut ab. Aus diesem Grunde wird auch in den Leitlinien empfohlen, den Peakflow zur Steuerung der Notfallmedikation einzusetzen. Patienten werden angehalten, Peakflow-Protokolle zu führen. Nach einem Peakflow-

orientierten Aktionsplan wird die Bedarfsmedikation und Notfallmedikation angepasst. Auf Grund der Abbildung von kleinen Schwankungen eignet sich der Peakflow insbesondere beim leichten Asthma und beim Belastungsasthma zur Messung von Asthma-bedingter Morbidität. Hier greifen andere Endpunkte, wie z.B. Exazerbationsraten oder Krankenhauseinweisungen zu kurz, da sie entweder nur längere Zeiträume abfragen und abbilden oder aber ausschließlich bei schwerem Asthma ein Signal abgeben. Durch den Ausschluss des Peakflows verschlechtert sich insbesondere die Beurteilung des Krankheitsstatus und dessen Verbesserung im Bereich des leichten Asthmas sowie des Belastungsasthmas. Aus den genannten Gründen sind wir der Ansicht, dass in der hier zur Diskussion gestellten Nutzenbewertung der Lungenfunktionsparameter Peakflow als gleichrangig mit den anderen unter Punkt 4.1.3 aufgelisteten Zielgrößen betrachtet werden muss.

## **B2. Reduktion der „ICS-Dosis“**

In Abschnitt 4.4.2 des Vorberichtes wird die „Reduktion der ICS Dosis“ als Zielgröße lediglich zu dem Therapieziel „Reduktion der Häufigkeit und/oder Schwere der Arzneimittelnebenwirkungen“ genannt. Das ist zweifellos eine Funktion dieses Merkmals. Die für einen bestimmten Grad der Asthmakontrolle erforderliche ICS Dosis hängt jedoch mit dem inflammatorischen Stadium des Asthmas zusammen und kann bei bestimmten Studiendesigns die unmittelbare Funktion eines Wirksamkeitsparameters einnehmen. Dies wird auch unter 5.1.6 (S. 43 unten) des Vorberichtes eingeräumt. Die Reduktion der ICS-Dosis sollte also auch direkte Berücksichtigung als Parameter der Wirksamkeit von Therapieregimes finden, insofern die entsprechenden Studientypen vorliegen.

## **C. Studienauswahl bzw. –ausschluss (betrifft Vorbericht Punkt 4.4.1)**

Es erscheint nicht ohne weiteres nachvollziehbar, dass die empirische Verteilung der „FEV1 % predicted normal“ in einer Studienpopulation, die u. a. aufgrund gewisser (oberer und/oder unterer) Schwellenwerte selektiert ist, gut durch eine Normalverteilung angenähert werden kann. Folglich ist die retrospektive Schätzung des Anteils von



Patienten mit höchstens einer bestimmten „FEV1 % predicted normal“ (hier: 60%) über die Quantile einer mit den statistischen Maßzahlen Mittelwert und Standardabweichung aus der Studienpopulation standardisierten Normalverteilung eine recht ungenaue Annahme, die zu einer deutlichen Über- aber auch Unterschätzung des tatsächlichen Anteils schwerer Asthmatiker in den Studien führen könnte.

Auch der Anteil von 20% solcher Patienten („schwere Asthmatiker“), der als Kriterium des Ausschlusses von Studien aus der Nutzenbewertung herangezogen wurde, ist eher willkürlich. **Insofern wäre es sinnvoll, die Nutzenbewertung sowohl unter Einbeziehung aller, nach den anderweitigen Kriterien ausgewählter Studien als auch unter Ausschluss der Studien mit „zu hohem“ Anteil schwerer Asthmatiker vorzunehmen.** Das würde dem üblichen Vorgehen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse entsprechen. Dieses wäre ein Kompromiss, der unter den gegebenen Umständen (keine verfügbare einheitliche klinische Definition des Asthmaschweregrades in den selektierten Studien) methodisch besser vertretbar wäre. Alternativ wäre es gegebenenfalls möglich, die volle Information über die tatsächliche empirische Verteilung der „FEV1 % predicted normal“ von den Autoren einzuholen, was unter deutlich erhöhtem Aufwand das Optimum bei der Lösung dieser Teilfrage unter den gegebenen Umständen darstellen würde.

#### **D. Interpretation von statistischer Signifikanz und Trends**

Der Ausweis von „auffälligen Vor- bzw. Nachteilen“ im Kontrast zu der Kategorie „kein Unterschied“ scheint nicht dem ansonsten strengen Maßstab des Herangehens zu entsprechen. Es bleibt unklar, ab welcher Effektgröße dieser Unterschied in der Bewertung getroffen wird, d.h. wann wird von einem „auffälligen Trend“ gesprochen und wann von „keinem Unterschied“, wenn in beiden Fällen keine statistische Signifikanz erreicht wird. Um nicht ein Element der subjektiven Bewertung in die Interpretation oder die daraus resultierenden Empfehlungen zu tragen, wäre es vermutlich konsequenter, in allen Fällen fehlender statistischer Signifikanz auch keinen Trend zu interpretieren.

## **E. Generelle Anmerkungen zur späteren Interpretation dieser**

### **Untersuchungsergebnisse**

In Bezug auf die Patientenkollektive, den Schweregrad der Erkrankung, die weitere Medikation der Patienten und der Methodik (ausschließlich RCT's) schließt sich die Auswahl der in Betracht gezogenen Daten bewusst sehr eng an die Zulassungstexte der jeweiligen Medikation an (siehe Abschnitt 4.1.1 des Vorberichtes, S. 17). Dies gilt sowohl für die Indikationen chronisches Asthma als auch für das Belastungsasthma. Auch der Nutzenbegriff wird letztlich auf die Wirksamkeit („efficacy“) beschränkt – selbstverständlich unter Beachtung der Verträglichkeit.

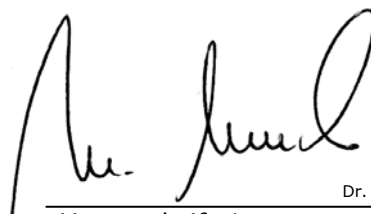
Einzig in den berücksichtigten Endpunkten für diese Nutzenbewertung wird von denen der Zulassungsverfahren abgewichen, indem Patienten-relevante Endpunkte ausgewählt und betrachtet werden. Dieses Vorgehen zieht unter anderem das statistisch-methodische Problem nach sich, dass der letztlich ausschlaggebende konfirmatorische Nachweis von Wirksamkeit (Vorliegen statistischer Signifikanz, auch in einer Metaanalyse) per se unter ungenügender Power leidet, wenn man davon ausgeht, dass Patienten-relevante Endpunkte – wie sie das IQWiG hier definiert – generell prospektiv einer höheren Fallzahl bedürfen als die im Zulassungsverfahren primär akzeptierten (bzw. vorgeschriebenen) Endpunkte wie z.B. der Lungenfunktionsparameter. Das Auffinden von so definiertem Nutzen ist deshalb per se mit einem erhöhten Risiko für „falsch negative“ Ergebnisse behaftet. Dies könnte in einem fälschlichen „Vorenthalten“ bzw. „Nicht-Empfehlen“ von „nützlichen“ Arzneimitteln resultieren, was von Nachteil für die Qualität in der Patientenversorgung wäre.

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

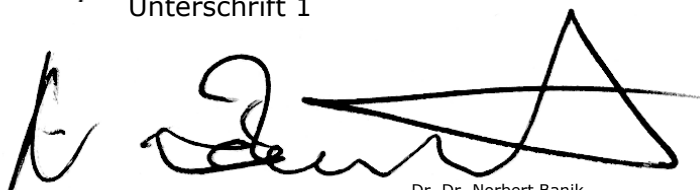
Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

München, 22. Dezember 2005  
Ort/Datum



Dr. Marion Wencker

Unterschrift 1



Dr. Dr. Norbert Banik

Unterschrift 2



Uwe Lützelberger

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

## Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

### Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Auftrag A05-14 / Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale. Vorbericht, Version 1.0, datiert 24. 11. 2005

### Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Dr. Ottfried Zierenberg, Geschäftsführer
2. Dr. med. Hans Joachim Basten, Director Medical Services
3. Dr. med. Karl J. Krobot, Ph.D. (USA), M.P.H. (USA), Leiter Outcomes Research
4. Claudia Hens, Ärztin, Medical Manager

MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, D-85540 Haar

### Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution: MSD SHARP & DOHME GMBH  
Anschritt: Lindenplatz 1, D-85540 Haar  
Tel.-/Fax-Nr.: 089-4561-1156 / 089-4561-281156  
E-Mail-Adresse: achim\_basten@msd.de

**1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht:**

Wir verweisen auf Kapitel 3.

**2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):**

Wir verweisen auf Kapitel 3.

**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):**

Wir belegen unsere Anmerkungen in Anlagen und Referenzen.

**1. Grundsätzliche Anmerkungen**

• **Studienqualität**

Bei den von uns durchgeführten Studien Bronsky 1997, Edelman 2000, Kemp 1998, Laviolette 1999, Leff 1998, Löfdahl 1999, Vaquerizo 2003 und Villaran 1999 wurden teils geringe, teils grobe „Mängel“ festgestellt, welche in dieser Form nicht bestehen. In [Anlage 1](#) weisen wir nach, dass diese Kritik unbegründet ist, und bitten um entsprechende Korrektur.

• **Therapieadhärenz im Behandlungsalltag**

Wie im IQWiG-Methodenpapier auf Seite 8 ausgeführt „können über klinisch relevante Ereignisse wie Mortalität, Morbidität und unerwünschte Wirkungen der medizinischen Intervention hinaus auch andere Effekte oder Ereignisse für Patienten Bedeutung haben, wie z.B. [...] Annehmlichkeiten, Umstände und Aufwand der Behandlung, Behandlungszufriedenheit und -präferenzen [...]. Weiterhin ist dort ausgeführt, dass „Ergebnisse, die für die Patienten wichtig sind, berücksichtigt werden sollen, bevor bewertende Schlussfolgerungen über Interventionen getroffen werden. Daten solcher Ergebnisse können die Aussagen einer systematischen Übersicht wesentlich ändern“. Da nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe, sondern auch erheblich unterschiedliche Darreichungsformen verglichen werden, zum Beispiel die tägliche Einmalgabe von Montelukast-Tabletten oder -Granulat versus der täglichen Mehrfachanwendung von Asthmasprays/-pulverinhalationen bei Kindern und Erwachsenen, sind die Patientensicht und deren Folgen zu berücksichtigen. Hierzu sind auch Beobachtungsstudien heranzuziehen, da klinische Prüfungen in der Regel zugunsten einer hohen internen Validität und zulasten einer praxisnahen Compliance auf möglichst niedrige und möglichst nichtdifferentielle Studienabbruchraten hin optimiert werden. Außerdem erhalten die Patienten in klinischen Prüfungen hoher Güte zusätzlich zu einer Montelukast-Therapie ein zu inhalierendes Scheinpräparat (double-dummy Technik), so dass zwischen den Gruppen keine Darreichungsunterschiede bestehen und daher vom Patienten auch nicht erlebt und bewertet werden können. Wie die systematische Übersicht der gesamten randomisierten und nichtrandomisierten Evidenz in [Anlage 2](#) belegt, präferieren Patienten bzw. deren Eltern zur Kontrolle des Asthmas in objektiven wie subjektiven Messgrößen orale gegenüber inhalativen

Therapien und bleiben diesen länger treu. Für die orale Darreichungsform von Montelukast ist demnach ein praktischer Zusatznutzen festzustellen.

- **Indikation „Saisonale allergische Rhinitis“ bei Asthma**

Die Gestaltung des Auftrages lässt außer acht, dass bei 75-80% der Asthmatiker - also bei der weit überwiegenen Anzahl der Fälle - eine systemische Grunderkrankung vorliegt, welche asthmatische und rhinitische Beschwerden verursacht<sup>1</sup>. Nur eine der Vergleichstherapien – nämlich Montelukast – lindert bei Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis<sup>2</sup>. Dies bedeutet, dass für eine der Vergleichstherapien – Montelukast - im gemeinsamen Anwendungsgebiet (Asthma) in der üblichen Behandlungssituation ein untrennbarer Zusatznutzen in therapeutisch relevantem Maße besteht, welcher den anderen verfügbaren Vergleichstherapien fehlt. Da dieser Zusatznutzen intrinsisch mit dem gemeinsamen Anwendungsgebiet (Asthma) verbunden ist, einen Großteil der Patienten betrifft und bereits Eingang in die Zulassung gefunden hat, sind der Auftrag bzw. die Bewertung so zu gestalten, dass dieser Zusatznutzen einbezogen werden kann. Eine Ausblendung dieser Indikation wäre sowohl wegen des einheitlichen Krankheitsbildes als auch wegen der Verpflichtung des IQWiG zur vollständigen Wiedergabe vorhandener medizinischer Evidenz nicht sachgerecht. Die klinischen Daten zu dieser Indikation wurden eingereicht (Mai 2005, Section 2.5, Klinisches Gutachten zu Saisonaler Allergischer Rhinitis bei Asthma). Der Nutzen von Montelukast bei Asthma und saisonaler allergischer Rhinitis wird im Gutachten von Professor David Price in [Anlage 3](#) ausführlich dargestellt.

## **2. Einsparung von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) durch Reduktion ihrer Dosis durch Montelukast bei ausreichend kontrollierten Patienten bzw. durch Vermeidung einer weiteren Dosissteigerung bei symptomatischen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma**

### **Vorschläge zur Ergänzung und Verbesserung des Vorberichts**

#### **Berücksichtigung der Dosisabhängigkeit unerwünschter Effekte inhalativer Kortikosteroide (ICS)**

Auf Seite 115 des Vorberichts wird ausgeführt, „Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS-Dosis, die [...] erreicht wurde, zu einer Verminderung der ICS-spezifischen Nebenwirkungen führt, ließen sich aus den Studien nicht treffen“. Wir bitten zu berücksichtigen, dass die klinisch signifikantesten ICS-Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Für die adrenale Suppression besteht in einer Metaanalyse von 21 überwiegend doppelblinden placebokontrollierten klinischen Prüfungen eine Dosiswirkungsbeziehung über den gesamten klinisch relevanten Dosisbereich (0,2 bis 2,0 mg/d)<sup>3</sup>. Auch zwischen der lumbalen bzw. femoralen Knochendichte und der kumulativen ICS-Dosis (40 bis 4000 mg) ist bei 20- bis 40-jährigen Patienten eine inverse Beziehung beschrieben<sup>4</sup>, wonach eine übliche Beclometason-Dosierung (1 mg/d) im Laufe von 14 Jahren die lumbale Knochendichte um eine Standardabweichung reduziert, wodurch sich das Frakturrisiko verdoppelt. In einer Metaanalyse von 11 randomisierten und nichtrandomisierten Studien reduzierte eine im Mittel etwa zweieinhalbjährige ICS-Therapie in üblicher Dosierung die lumbale bzw. femorale Knochendichte um 0,21 (p=0,01) bzw. 0,26 (p=0,001) Standardabweichungen<sup>5</sup>. In einer großen Fallkontrollstudie stieg das Hüftfrakturrisiko mit der ICS-Tagesdosis (<0,1 bis >1,6 mg/d) signifikant und stetig<sup>6</sup>, während sich in einer eingebetteten Fallkontrollstudie ein erhöhtes Risiko für nichtvertebrale Frakturen ab 0,7 mg/d Beclometason-Äquivalent fand<sup>7</sup>.

#### **Berücksichtigung der Studien zur ICS-Einsparung unter Montelukast**

Unter Montelukast lässt sich die ICS-Dosis bei asymptomatischen Patienten reduzieren (Löfdahl 1999) bzw. bei symptomatischen Patienten eine ICS-Dosisverdoppelung vermeiden (Price 2003). Beide Studien sind in den Vorbericht als mängelfrei aufzunehmen, wie wir für Löfdahl 1999 ([Anlage 4](#)) und Price 2003 ([Anlage 5](#)) belegen. Die Studie von Price 2003<sup>8</sup> wurde im Vorbericht

ausgeschlossen, da vermeintlich weniger als 80 Prozent der Patienten eingangs ein leichtes bis mittelschweres Asthma ( $FEV_1 > 60\%$ ) hatten. Wie wir mit unserer Analyse in [Anlage 5](#) belegen, war der Behandlungseffekt in dieser Studie jedoch unabhängig vom Asthmaschweregrad und daher ein Ausschluss der Studie aus der Bewertung nicht gerechtfertigt. Die Studie zeigt, dass Montelukast der Verdoppelung einer Steroiddosis von 0,8 mg/d auf 1,6 mg/d in allen Endpunkten mindestens ebenbürtig ist und der Therapieerfolg sich deutlich schneller (1-3 Tage nach Therapiebeginn,  $p < 0,001$ ) einstellt. Für eine direkte Erhebung klinisch unerwünschter Effekte einer ICS-Einsparung waren beide Studien weder der Fallzahl noch der Beobachtungszeit nach ausgelegt. Wie allerdings oben dargestellt, ist die Kausalkette zwischen ICS-Dosis und unerwünschten patientenrelevanten Effekten hinreichend etabliert, so dass die ICS-Dosiseinsparung in Löfdahl 1999 und Price 2003 als valides Surrogat (gemäß Methodenpapier Seite 7) für patientenrelevanten Nutzen eintreten kann.

### **3. Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bei Jugendlichen und Erwachsenen / Montelukast vs. Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)**

#### **Vorschläge zur Ergänzung und Verbesserung des Vorberichts**

#### **Berücksichtigung des Risikoprofils von Salmeterol bzw. der therapeutisch bedeutsamen Verbesserung durch Montelukast wegen geringerer schwerwiegender unerwünschter klinischer Ereignisse**

Da laut Methodenpapier (Seite 17) die „Darstellung potenzieller Risiken einer medizinischen Intervention wesentlicher und gleichberechtigter Bestandteil der Berichtserstellung zu dieser Intervention ist“, sind das Risikoprofil von Salmeterol bzw. die therapeutisch bedeutsame Verbesserung durch Montelukast im Endbericht zu ergänzen.

- **Atemwegsbezogene Übersterblichkeit unter Salmeterol - zwei doppelblinde randomisierte Studien mit insgesamt über 50.000 Patienten<sup>9, 10</sup>**

Hinweise von Castle et al.<sup>9</sup> auf eine Übersterblichkeit unter Salmeterol wurden in der SMART-Studie<sup>10</sup> „durch die Ergebnisse zielgerichteter Forschung mit hinreichender Sicherheit“ bestätigt (Methodenpapier Version 1.0, Seite 12). In dieser Studie versterben von 10.000 Asthmakranken kaukasischer Ethnizität innerhalb von 28 Wochen sechs (95% CI 1;10) an der Therapie<sup>11</sup>. Weitere Details finden sich in [Anlage 6](#); Hochrechnungen für Deutschland gehen im Jahr von etwa 81 wirkmechanismusimmanenten Todesfällen durch Asthma alleine für die Salmeterol-Monotherapie aus ([Anlage 6](#)). Die SMART-Studie schlug sich in einer FDA Black Box Warnung nieder, welche am 18. November 2005 von salmeterolhaltigen Mono- und Festkombinationsprodukten auf Formoterol erweitert wurde<sup>11, 12</sup>. Diese Produkte sind nur noch einzusetzen, wenn andere zur Langzeitkontrolle des Asthmas vorgesehene Medikamente („Controller“) nicht ausreichend wirksam sind.

- **Kardiovaskuläres Risiko unter inhalativen  $\beta$ -Agonisten gegenüber Placebo – Metaanalyse von 20 doppelblinden randomisierten Studien (14 bei Asthma, 6 bei COPD)<sup>13</sup>**

Es stellt sich heraus, dass inhalative  $\beta$ -Agonisten das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse statistisch signifikant um das mehr als Zweifache erhöhen.

- **Therapeutisch bedeutsame Verbesserung durch Montelukast wegen geringerer schwerwiegender unerwünschter klinischer Ereignisse – Metaanalyse der Langzeitstudien gegenüber Salmeterol**

Schwerwiegende klinische unerwünschte Ereignisse sind unter einer montelukasthaltigen Langzeittherapie insgesamt statistisch signifikant und klinisch relevant seltener als unter einer salmeterolhaltigen Therapie und lassen die Interpretation zu, dass im Laufe von 48 Wochen jeder 56. Patient (95% CI 26; 440) unter einer salmeterolhaltigen Therapie ein schwerwiegendes klinisches unerwünschtes Ereignis entwickelt, welches unter einer

montelukasthaltigen Therapie nicht aufgetreten wäre (number needed to harm). Konsistent mit den indirekten Vergleichsstudien (s. o.) finden sich auch hier Signale für ein kardiovaskuläres und respiratorisches Risiko unter Salmeterol. Die Auswertungen finden sich in [Anlage 7](#).

#### **Berücksichtigung der konfirmatorischen Ganzjahreswirksamkeit**

In der in [Anlage 7](#) angefügten systematischen Bewertung der randomisierten Langzeitwirksamkeit<sup>14, 15</sup> ist eine montelukasthaltige Therapie einer salmeterolhaltigen Therapie in Bezug auf den primären Endpunkt Asthmaexazerbationen nicht unterlegen ( $I^2$ -Maß=0%). Beide Studien vereinen in Bezug auf Beobachtungszeit und Ereignisse etwa 90 Prozent der randomisierten Evidenz im Indikationsgebiet auf sich, sind im Vorbericht als mängelfrei eingestuft und liefern als einzige Ganzjahresevidenz. Diese Nichtunterlegenheit ist umso höher einzuschätzen, als klinische Asthmastudien in der Regel als Einschlusskriterium eine FEV1-Reversibilität auf  $\beta$ -Mimetika von  $\geq 12$  % voraussetzen. Der sich hierdurch ergebende Vorteil für  $\beta$ -Agonisten muss daher bei der Bewertung von Vergleichsstudien dieser Substanzen mit anderen Antiasthmatica berücksichtigt werden.

Explizites Bewertungsziel ist die Langzeitbehandlung des chronischen Asthmas (Berichtsplan, Seiten 5 und 7). Wie in [Anlage 7](#) dargestellt, lässt sich dies wegen der hohen intraindividuellen und saisonalen Variabilität der Erkrankung nur durch Ganzjahresstudien intern und extern valide klären.

#### **Relativierung der explorativen Evidenz**

In Bezug auf sekundäre Zielgrößen wie asthmabezogene Lebensqualität und nächtliches Erwachen zeigen sich im Vorbericht in multiplen explorativen und nicht alpha-adjustierten Analysen keine statistisch konsistenten und/oder klinisch relevanten Unterschiede zu salmeterolhaltiger Langzeittherapie, was im Endbericht berücksichtigt werden sollte.

In der Studie von Ringdal 2003 war zusätzlich zu einer Montelukast-Therapie ein zu inhalierendes Scheinpräparat (double-dummy Technik) anzuwenden, so dass zwischen den experimentellen Gruppen keine Darreichungsunterschiede bestanden und vom Patienten auch nicht erlebt und in die Bewertung der „Zufriedenheit mit der Therapie“ eingehen konnten. Die Daten bilden somit nicht die Behandlungsrealität ab, was wir zu berücksichtigen bitten.

#### **4. Bewertung der Evidenz zu Kindern**

Wir weisen darauf hin, dass in den USA die „first-line“-Indikation für eine Monotherapie bei Kindern mit leichtem chronischen Asthma vorliegt und diese innerhalb der EU beantragt ist. Die Monotherapieindikation bei Kindern von der Bewertung auszuschließen hieße daher, dass der Bericht des IQWiG möglicherweise bereits mit Erscheinen hinsichtlich des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse anzupassen wäre. Montelukast bietet gerade in der Pädiatrie durch seine einfache orale Anwendung als Tablette oder Granulat (zum Einrühren in z. B. Säuglingsnahrung) eine gute antientzündliche Behandlungsalternative. Außerdem kommt es im Vergleich zu einer Therapie mit ICS unter Montelukast nicht zu einer Wachstumsverzögerung. In einer 56-wöchigen Studie bei 6- bis 8-jährigen Kindern war die Wachstumsgeschwindigkeit unter Montelukast und Placebo vergleichbar, während es unter Beclometason (0,336 mg/d) zu einer statistisch signifikanten Wachstumsverzögerung kam ([Anlage 8](#)).

#### **5. Montelukast bei Belastungsasthma**

Wir verweisen an dieser Stelle auf die Ausführungen der angefügten gutachterlichen Stellungnahme zum Belastungsasthma von Herrn Professor Dr. med. Stephan Sorichter ([Anlage 9](#)). Auf wesentliche Aspekte sei bereits an dieser Stelle hingewiesen.



Unter anderem legt Professor Sorichter in seinem Gutachten schlüssig dar, dass spezifisch zur Bewertung des Belastungsasthmas die Protektion vor der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion mit der Zielgröße FEV1 maßgeblich im Sinne eines patientenrelevanten Endpunktes miteinbezogen werden muss. Daraus folgt, dass zusätzlich Studien, die als primären Endpunkt FEV1 haben, in die Bewertung mit einfließen müssen.

Professor Sorichter weist zudem darauf hin, dass sich unter der Therapie mit Salmeterol, nicht aber unter Montelukast, eine Toleranzentwicklung beobachten lässt und mit Montelukast immer noch eine weitere therapeutische Interventionsmöglichkeit durch  $\beta_2$ -Mimetika erhalten bleibt und somit in Notfallsituationen besser interveniert werden kann als durch eine alleinige Therapie von Belastungsasthma durch  $\beta$ -Mimetika. Den patientenrelevanten Nutzen sieht er als richtungsweisend in der randomisierten klinischen Prüfung von Storms et al.<sup>16</sup> dargestellt, welche im Vorbericht - obwohl innerhalb des Anwendungsgebiets für Montelukast - wegen der Fluticasonbasistherapie (s. S. 156) aus der Bewertung ausgeschlossen wurde (keine Monotherapie). Diese Studie sollte in der Bewertung des IQWiG Berücksichtigung finden.

## **6. Zusammenfassung**

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis

- die von MSD vor und nach Zulassung durchgeführten Studien den Qualitätsanforderungen des IQWiG entsprechen und zu berücksichtigen sind,
- die mit der oralen täglichen Einmalgabe verbundenen Vorteile im Behandlungsalltag Berücksichtigung in die Bewertung eingehen sollten,
- der nachgewiesene Zusatznutzen von Montelukast bei Patienten mit Asthma und allergischer Rhinitis zu berücksichtigen ist,
- die Kombination von Montelukast mit einem inhalativen Steroid (ICS) einen patientenrelevanten Zusatznutzen im Vergleich zu ICS alleine besitzt,
- unter der Kombination von Montelukast und ICS eine relevante Reduktion der inhalativen Steroiddosis unter Beibehaltung der Asthmakontrolle möglich ist,
- die Kombination von Montelukast mit ICS einer Verdoppelung der Steroiddosis in patientenrelevanten Endpunkten mindestens ebenbürtig ist, durch die niedrigere ICS-Dosis jedoch geringere lokale und systemische Schäden durch ICS und damit Vorteile in der Langzeittherapie zu erwarten sind,
- die Kombination von Montelukast und ICS der Kombination von ICS und Salmeterol bezüglich der Wirksamkeit in dem patientenrelevanten Endpunkt „Exazerbationen“ nicht unterlegen, im Hinblick auf schwerwiegende Arzneimittelwirkungen in der Langzeitbehandlung jedoch überlegen ist,
- die in der Monotherapie durchgeführten Studien bei Kindern in die Bewertung eingehen sollten,
- Montelukast eine wirksame Therapie zur Prophylaxe der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion ist und Vorteile gegenüber Salmeterol bestehen, da unter Montelukast im Gegensatz zu Salmeterol eine Toleranzentwicklung nicht stattfindet und die weiteren Interventionsmöglichkeiten durch kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten erhalten bleiben.

## **Anlagen**

1. Belege zur Qualität der Studien von Bronsky 1997, Edelman 2000, Kemp 1998, Lavolette 1999, Leff 1998, Löfdahl 1999, Vaquerizo 2003, Villaran 1999.
2. Impact of Oral vs. Inhaled Treatment Delivery on Patient Adherence to Asthma Controller Medication: A Systematic Review. Bruce G. Bender, Ph.D.; Professor and Head, Pediatric Behavioral Health, National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO.
3. Position Paper on Montelukast for Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis in Patients with Asthma. Professor David Price, MD; Department of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Scotland, UK.
4. Belege zur Qualität der Studie von Löfdahl 1999.

5. Auswertung der Studie von Price 2003, stratifiziert nach Ausgangs-FEV1.
6. Gutachten zum Sterberisiko von Patienten mit Asthma, die mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika behandelt wurden. Univ.-Prof. Dr. med. Joerg Hasford; IBE Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
7. Montelukast plus Fluticasone in Comparison to Salmeterol plus Fluticasone in Chronic Bronchial Asthma: A Systematic Meta-analytical Review of the Randomized 48-Week Evidence of Clinical Efficacy and Safety. Karl J. Krobot, MD, Ph.D.; Outcomes Research, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar.
8. Montelukast Natrium: Summary of Clinical Safety Data.
9. Gutachten: Belastungsasthma unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung von Leukotrienen für die Pathophysiologie und dem Stellenwert von Montelukast in der Therapie von Belastungsasthma. Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Sorichter, Freiburg.

## Referenzen

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-334.
2. SINGULAIR® (Montelukast) Fachinformation. MSD SHARP&DOHME GMBH, 85540 Haar. November 2004.
3. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:941-55.
4. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1399-403.
5. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 2003; 14:179-190.
6. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1563-6.
7. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:855-9.
8. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58:211-6.
9. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306:1034-7.
10. Medical Officer Review. Division Of Pulmonary and Allergy Drug Products (HFD-570). Application: NDA# 20-236/S-030 NDA# 20-692/S-026 NDA# 21-077/S-022. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1\\_03\\_02-FDA-Smart-Study.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_03_02-FDA-Smart-Study.pdf) (last visited 12-Dec-05).
11. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. 18-Nov-05. Alert for Healthcare Professionals Formoterol fumarate (marketed as Foradil) <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/formoterolHCP.htm> (last visited 12-Dec-05).
12. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. 18-Nov-05. Alert for Healthcare Professionals Salmeterol xinafoate (marketed as Serevent Diskus) <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/salmeterolHCP.htm> (last visited 12-Dec-05).
13. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125:2309-21.
14. Ilowite J, Webb R, Friedman B, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:641-8.
15. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327:891.
16. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98:1051-62.

**1. Folgende**

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.

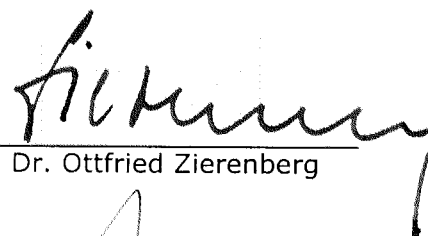
Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

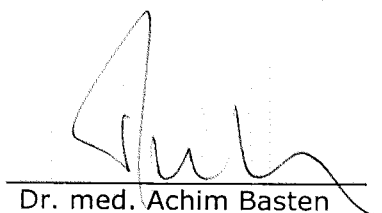
Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

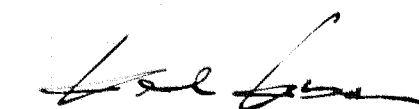
Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

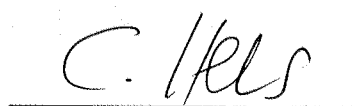
Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Haar, den 28. 12. 2005  
Ort/Datum

  
Dr. Ottfried Zierenberg

  
Dr. med. Achim Basten

  
Dr. med. Karl J. Krobot,  
Ph.D. (USA), M.P.H. (USA)

  
Claudia Hens

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

# Anlage 1

Study Quality: Bronsky, Edelman, Kemp, Laviolette, Leff, Löfdahl, Vaquerizo, Villaran

Table 10: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control ICS dose in the study Study	Randomization/ concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts named/ reason given	ITT analysis adequate	Relevant data inconsistency within the publication	Study and publication quality
<i>Reduction of the ICS dose</i>							
Löfdahl 1999	Yes / unclear	Yes	Inadequate	Yes / Yes	Yes <sup>j</sup>	No	Minor deficiencies
<b>RESPONSE:</b>	<p>Text in publication (page 87, 1<sup>st</sup> paragraph under study design) adequately describes concealment: “We used a randomized, double blind, placebo controlled, two period, parallel group design to investigate ....Allocation was according to a computer generated allocation schedule with a blocking factor of 4.”</p> <p><u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, investigators and patients, as well as Merck personnel, were blinded to treatment allocation in this study.</p>		<p>Text in publication (page 88, 2<sup>nd</sup> column) adequately describes sample size planning: “The study was designed with a sample size of 100 patients in each group to have 90% power to detect (<math>\alpha=0.050</math>, two tailed test) a mean difference between the two treatment groups of about 390 percentage points in the percentage change from baseline in dose of inhaled corticosteroid.”</p> <p><u>COMMENT:</u> The power calculation was based on corticosteroid taper data from a pilot study (Ref 13 of the publication).</p>			<p><u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, primary efficacy analyses were based on the intention-to-treat (all-patients-treated) principle, i.e., inclusion of all patients with a baseline and at least one postbaseline measurement.</p>	
<p>a: Blinding of patient, investigator and endpoint measurement</p> <p>b: Inadequate sample size planning: data insufficient</p> <p>c: Def: <i>No deficiency</i>: This category also includes unsubstantial deficiencies; <i>Minor deficiency</i>: The overall conclusion is not called into question by the deficiency; <i>major deficiency</i>: The overall conclusion is called into question by the deficiency.</p> <p>e: Major deficiencies due to lack of adjustment in two primary target criteria and unclear information on how missing values were handled in the analysis of the primary target parameters.</p> <p>j: The replacement of missing values is not described; however, all the randomized patients except one (montelukast group) were included in the analysis.</p> <p>ICS: inhaled corticosteroid; ITT intention-to-treat</p>							

Table 30: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control Study	Randomization / concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts and reasons for dropout given	ITT analysis adequate	Relevant data inconsistency within the publication	Study and publication quality <sup>c</sup>
<b>Placebo-controlled</b>							
Leff 1998	Unclear / unclear	Yes	Inadequate	Yes / Yes	No	No	Minor deficiencies <sup>d</sup>
<b>RESPONSE:</b>	<p>Text in publication (page 148, in “Study Design”) describes randomization and concealment: “This randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial was conducted at six centers. After a 1-week, single-blind, base-line period during which patients received placebo once daily, patients were randomly assigned to receive 10 mg of montelukast...or matching placebo...”</p> <p><u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, investigators and patients, as well as Merck personnel, were blinded to treatment allocation in this study. Each patient was assigned to a treatment group according to a computer-generated, randomized</p>		<p>Text in publication (page 149, 1<sup>st</sup> column) adequately describes sample size planning: “A total of 80 patients (40 in patients in each group) was required in order to detect at a lower of 90 percent a difference of 50 percent in the AUC between the two treatment groups. The power calculation was based on the variability observed in previous montelukast exercise challenge studies.”</p> <p><u>COMMENT:</u> The previous montelukast exercise challenge studies were referenced in the publication.</p>				

allocation schedule with a blocking factor of four.

- a: Blinding of patient and investigator
  - b: Inadequate sample size planning: data insufficient.
  - c: Def: *No deficiency*: This category also includes unsubstantial deficiencies; *Minor deficiency*: The overall conclusion is not called into question by the deficiency; *major deficiency*: The overall conclusion is called into question by the deficiency.
  - d: Minor deficiencies despite inadequate ITT analysis due to small number of missing values
- ITT: intention-to-treat

Table 31: Study and publication quality (study with children).

Control Study	Randomization / concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts and reasons for dropout given	ITT analysis adequate	Relevant data inconsistency within the publication	Study and publication quality <sup>c</sup>
<b>Placebo-controlled</b>							
Kemp 1998	Unclear / unclear	Yes	Inadequate	Yes / Yes	No <sup>d</sup>	No	Major deficiencies <sup>e</sup>
<b>RESPONSE:</b>	<p>Text in publication (page 425, bottom of 1<sup>st</sup> column) describes randomization and concealment: “This was a randomized, multicenter (3 centers in the United States), double-blind, placebo-controlled, 2-period crossover study comparing the effects on EIB....”</p> <p>COMMENT: Although it is not explicitly stated in the publication, patients were randomly assigned to one of two treatment sequences (montelukast-placebo or placebo-montelukast) by a computer-generated</p>		<p>Text in publication (page 426, 3<sup>rd</sup> column) adequately describes sample size planning: “The study was designed to have 90% power (for 24 completing patients) to detect (<math>\alpha = .05</math>, 2-tailed test) a difference between treatment groups of 615.43 in AAC<sub>0-60min</sub> (52% of the placebo AAC<sub>0-60min</sub>).</p> <p>The estimation of power was based on the assumption that variability of AAC<sub>0-60min</sub> in children is similar to that observed in 2 prior short-term studies in adults.”</p>		<p>Footnote text: “Patients who completed both treatment periods were evaluated.”</p> <p>Text in the publication (page 426, “Patient Demographics”) states that “Two patients (both receiving placebo) were discontinued from the study; one patient was discontinued because of an asthma exacerbation requiring oral corticosteroid treatment, and one patient was</p>		<p>Footnote text: “Major deficiencies due to lack of definition of a primary target parameter and lack of adjustment for multiple primary target criteria and inadequate ITT analysis.”</p> <p>COMMENT: Based on our responses to the findings on this study, we do not believe there to be major deficiencies. The primary endpoint for this study summarizes the extent and duration of bronchoconstriction due to the exercise challenge. AAC<sub>0-60min</sub> was calculated as the</p>



<p>allocation schedule. Additionally, investigators, patients, and Merck personnel were blinded to treatment sequence allocation.</p>	<p>discontinued because of a protocol deviation.”</p> <p><u>COMMENT:</u> Although not explicitly stated in the publication, both patients had been assigned to the montelukast-placebo treatment sequence and had completed the 1<sup>st</sup> treatment period (with exercise challenge). Both patients discontinued during the second treatment period <u>prior to</u> the exercise challenge.</p>	<p>area above the post-exercise percent change from pre-exercise FEV<sub>1</sub>-time curve in the first 60 minutes after exercise challenge. This is the same primary endpoint used in Bronsky (1997) and Leff (1997). Because the secondary endpoints were considered supportive of the primary endpoint, no multiplicity adjustment was required. The conclusions of the study are therefore based on the primary endpoint analysis.</p>
<p>a: Blinding of patient and investigator.  b: Inadequate sample size planning: data insufficient.  c: Def: <i>No deficiency</i>: This category also includes unsubstantial deficiencies; <i>Minor deficiency</i>: The overall conclusion is not called into question by the deficiency; <i>major deficiency</i>: The overall conclusion is called into question by the deficiency.  d: Patients who completed both treatment periods were evaluated.  e: Major deficiencies due to lack of definition of a primary target parameter and lack of adjustment of multiple primary target criteria and inadequate ITT analysis.  ITT: intention-to-treat</p>		

Table 30: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control Study	Randomization / concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts and reasons for dropout given	ITT analysis adequate	Relevant data inconsistency within the publication	Study and publication quality <sup>c</sup>
<b>Placebo-controlled</b>							
Bronsky 1997	Yes / unclear	Yes	Inadequate	No study drops	Yes	No	Minor deficiencies
<b>RESPONSE:</b>	Text in publication (page 557, 2 <sup>nd</sup> column) adequately describes concealment: "This was a double-blind, incomplete-block, crossover study with patients receiving four of the five study treatments randomly according to a computer-generated schedule."  <u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, investigators and patients, as well as Merck personnel, were blinded to treatments and treatment sequence allocation in this study.		Text in publication (page 558, 2 <sup>nd</sup> column) adequately describes sample size planning: "The study was designed to have 80% power (for 25 completing patients) to detect ( $\alpha = 0.05$ , two-sided) a mean difference between treatment groups of 8.1 percentage points for maximal percentage decrease in FEV <sub>1</sub> ."  <u>COMMENT:</u> The power calculation was based on data from an earlier exercise challenge study of montelukast.				
a: Blinding of patient and investigator b: Inadequate sample size planning: data insufficient. c: Def: <i>No deficiency</i> : This category also includes unsubstantial deficiencies; <i>Minor deficiency</i> : The overall conclusion is <u>not</u> called into question by the deficiency; <i>major deficiency</i> : The overall conclusion is called into question by the deficiency.							

d: Minor deficiencies despite inadequate ITT analysis due to small number of missing values  
ITT: intention-to-treat

Table 30: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control Study	Randomization / concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts and reasons for dropout given	ITT analysis adequate	Relevant data consistency within the publication	Study and publication quality <sup>c</sup>
<b>Comparator-controlled</b>							
Edelman 2000	Yes / unclear	Yes	Inadequate	Yes / Yes	No	No	Major deficiencies <sup>f</sup>
<b>RESPONSE:</b>	Text in publication (page 98, 1 <sup>st</sup> column, 1 <sup>st</sup> paragraph under “Design”) adequately describes concealment: “We conducted a randomized, parallel-group study consisting of a 2-week, single-blind placebo baseline period followed by an 8-week, double-blind treatment period with ... Each center was given a block of allocation numbers that were assigned sequentially to consecutive randomly assigned patients.”  <b>COMMENT:</b>		Text in publication (page 99, 2 <sup>nd</sup> column, last paragraph under “Statistical Analysis”) adequately describes sample size planning: “The study was designed with a sample size of 160 patients (80 patients per treatment group) to have 95% power (two-sided test at $\alpha=0.05$ ) to detect a 7% difference in the mean change in maximal percentage		Text in publication (page 98, 2 <sup>nd</sup> column, 1 <sup>st</sup> paragraph under “Statistical Analysis”): “An all-patients-treated analysis, which included patients with a baseline visit and at least one post-randomization visit, was performed.”  <b>COMMENT:</b>  Although it is not explicitly stated in the publication, primary efficacy analyses were		Footnote text: “Major deficiencies due to lack of information on the number of evaluated patients and information on estimators and confidence intervals”  <b>COMMENT:</b>  Tables associated with the key data analyses presented in Figure 3 of the publication (page 101) have been attached to address information on the number of evaluated patients (Tables 1 to 4), estimators

<p>Although it is not explicitly stated in the publication, investigators and patients, as well as Merck personnel, were blinded to treatment allocation in this study.</p>	<p>decrease in FEV<sub>1</sub> between treatments.”</p>	<p>based on the intention-to-treat (all-patients-treated) principle, i.e., inclusion of all patients with a baseline and at least one postbaseline measurement.</p>	<p>(Tables 2 to 4), and variability in the measurements (Table 5). Based on our responses to the findings on this study, we do not believe there to be major deficiencies.</p>
<p>a: Blinding of patient and investigator                  b: Inadequate sample size planning: data insufficient.                  c: Def: <i>No deficiency</i>: This category also includes unsubstantial deficiencies; <i>Minor deficiency</i>: The overall conclusion is <u>not</u> called into question by the deficiency; <i>major deficiency</i>: The overall conclusion is called into question by the deficiency.                  f: Major deficiencies due to lack of information on the number of evaluated patients and information on estimators and confidence intervals                  ITT: intention-to-treat</p>			

Table 1

Number (%) of Patients Excluded From the Intention-to-Treat Approach by Time Point (Due to Absence of Baseline or Treatment Period Data)

Time Point <sup>†</sup>	Montelukast (N=97)	Salmeterol (N=94)	Total (N=191)
	n (%) <sup>†</sup>	n (%) <sup>†</sup>	n (%) <sup>†</sup>
Days 1 to 3	5 (5.2)	7 (7.4)	12 (6.3)
Week 4	6 (6.2)	8 (8.5)	14 (7.3)
Week 8	4 (4.1)	4 (4.3)	8 (4.2)
At any time point <sup>‡</sup>	10 (10.3)	14 (14.9)	24 (12.6)

<sup>†</sup> The number (%) of patients excluded from the intention-to-treat approach by time point applies to all efficacy endpoints for the respective time point.  
<sup>‡</sup> Some patients were excluded at more than one time point.

Table 2

Summary Statistics of Percent Change from Prerandomization Baseline in Efficacy Endpoints (Percent Inhibition) at Days 1 to 3 (Intention to Treat Approach)

Treatment	N	Mean (SD)	Median	Trimmed Mean <sup>†</sup>
<b>Maximum Percent Fall in FEV<sub>1</sub> After Exercise</b>				
Montelukast	92	-44.8 ( 31.6)	-48.6	-45.7
Salmeterol	87	-35.2 ( 44.0)	-40.1	-37.7
<b>Time to Recovery to Within 5% of Pre-Exercise FEV<sub>1</sub></b>				
Montelukast	92	-42.0 (101.3)	-63.9	-56.8
Salmeterol	87	-28.5 ( 80.5)	-52.6	-39.4
<b>AUC<sub>0-60 min</sub></b>				
Montelukast	92	-59.7 ( 51.7)	-72.0	-65.8
Salmeterol	87	-41.0 ( 60.5)	-53.7	-47.8

<sup>†</sup> 5% Alpha-Trimmed Mean

Note: The percent change from baseline corresponds to minus the percent inhibition of bronchoconstriction.

Table 3

Summary Statistics of Percent Change from Prerandomization Baseline (Percent Inhibition) in Efficacy Endpoints at Week 4 (Intention to Treat Approach)

Treatment	N	Mean (SD)	Median	Trimmed Mean <sup>†</sup>
<b>Maximum Percent Fall in FEV<sub>1</sub> After Exercise</b>				
Montelukast	91	-47.2 ( 34.5)	-55.6	-49.1
Salmeterol	86	-25.8 ( 53.3)	-28.4	-27.8
<b>Time to Recovery to Within 5% of Pre-Exercise FEV<sub>1</sub></b>				
Montelukast	91	-40.2 ( 95.2)	-63.0	-53.4
Salmeterol	86	-7.5 ( 89.8)	-11.8	-17.3
<b>AUC<sub>0-60 min</sub></b>				
Montelukast	91	-56.2 ( 47.6)	-71.0	-62.4
Salmeterol	86	-9.7 ( 92.2)	-30.2	-19.1
† 5% Alpha-Trimmed Mean				

Note: The percent change from baseline corresponds to minus the percent inhibition of bronchoconstriction.

Table 4

Summary Statistics of Percent Change from Prerandomization Baseline (Percent Inhibition) in Efficacy Endpoints at Week 8 (Intention to Treat Approach)

Treatment	N	Mean (SD)	Median	Trimmed Mean <sup>†</sup>
<b>Maximum Percent Fall in FEV<sub>1</sub> After Exercise</b>				
Montelukast	93	-48.5 ( 35.6)	-57.0	-50.4
Salmeterol	90	-24.7 ( 51.4)	-33.4	-27.9
<b>Time to Recovery to Within 5% of Pre-Exercise FEV<sub>1</sub></b>				
Montelukast	93	-44.9 ( 73.8)	-74.5	-55.6
Salmeterol	90	-1.1 ( 98.7)	-7.7	-12.7
<b>AUC<sub>0-60 min</sub></b>				
Montelukast	93	-57.0 ( 43.3)	-68.3	-60.9
Salmeterol	90	-17.6 ( 71.1)	-34.5	-23.3
† 5% Alpha-Trimmed Mean				

Note: The percent change from baseline corresponds to minus the percent inhibition of bronchoconstriction.

Table 5

Interquartile Ranges for Percent Change in Maximal Fall in FEV<sub>1</sub>,  
AUC, and Time to Recovery

Parameter Treatment	-----Study Visit-----		
	Day 1 to 3	Week 4	Week 8
<b>Max Fall in FEV<sub>1</sub></b>			
Montelukast	-72.35, -22.60	-74.16, -29.17	-75.10, -24.46
Salmeterol	-73.78, -0.27	-75.63, 12.58	-65.06, 7.83
<b>AUC</b>			
Montelukast	-84.64, -50.36	-85.38, -47.03	-89.71, -49.48
Salmeterol	-79.35, -24.20	-78.87, 31.08	-66.02, 11.89
<b>Time to Recovery</b>			
Montelukast	-89.26, -30.20	-89.53, -7.78	-92.63, -6.26
Salmeterol	-88.10, 3.30	-79.58, 11.14	-69.12, 11.16



Table 10: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control ICS dose in the study Study	Randomization/ concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts named/ reason given	ITT analysis adequate	Relevant data inconsistency within the publication	Study and publication quality
<b>Placebo-controlled</b> <i>Constant ICS dose</i>							
Laviolette 1999	Yes / unclear	Yes	Inadequate	Yes / Yes	Unclear <sup>c</sup>	No	Major deficiencies <sup>e</sup>
<b>RESPONSE:</b>	<p>Text in publication (page 1863, 1<sup>st</sup> column, last paragraph) adequately describes concealment: “Eligible patients were randomly allocated in a double-blind double-dummy manner (both montelukast and beclomethasone and their respective placebos were allocated in a double-blind manner) to one of four treatment groups according to a computer generated schedule (with a blocking factor of 6, non-U.S. study sites; 8, U.S. study sites) to receive....”</p> <p><u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, investigators and patients, as well as Merck personnel, were blinded to treatment allocation in this study.</p>		<p>Text in publication (page 1864, 1<sup>st</sup> column, 1<sup>st</sup> full paragraph) adequately describes sample size planning: “The study was designed to have 650 patients complete Period 2, 50 in the placebo group and 200 in each of the other three treatment groups. This sample size allowed detection, with 95% power (at <math>\alpha=0.05</math>; two-sided test), of a 6.0 percentage point difference in FEV<sub>1</sub> (percent change from baseline) and a 10% difference in daytime symptoms score (change from baseline) between the additivity and beclomethasone treatment groups.”</p>		<p>Text in publication (see page 1863, 2<sup>nd</sup> column, 1<sup>st</sup> paragraph in “Statistical Analysis”): “The primary analysis for efficacy endpoints included all patients with either (if appropriate) a baseline and at least one treatment measurement. (All allocated patients were included in safety summaries.)”</p> <p><u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, primary efficacy analyses were based on the intention-to-treat (all-patients-treated) principle, i.e., inclusion of all patients with a baseline and at least one postbaseline measurement.</p>		<p>Footnote text: “Major deficiencies due to lack of adjustment in two primary target criteria and unclear information on how missing values were handled in the analysis of the primary target parameters.”</p> <p><u>COMMENT:</u> For the comparison of additivity versus beclomethasone, both primary endpoints (FEV<sub>1</sub> and daytime symptom score) were required to demonstrate statistical significance at the <math>\alpha = 0.050</math> level, two-sided test. Under this decision rule, the overall (experiment-wise) Type I error (overall <math>\alpha</math> level)</p>

was  $\leq 0.050$ , regardless of the correlation between the two primary endpoints.

Since most of the endpoints were analyzed as the averages over the treatment period, no missing values for this analysis were imputed (e.g., data points were not carried forward). Data collected during discontinuation visits (for patients withdrawing before study completion) and unscheduled visits were included in this analysis. Based on our responses to the findings on this study, we do not believe there to be major deficiencies.

- a: Blinding of patient, investigator and endpoint measurement  
 b: Inadequate sample size planning: data insufficient  
 c: Def: *No deficiency*: This category also includes unsubstantial deficiencies; *Minor deficiency*: The overall conclusion is not called into question by the deficiency; *major deficiency*: The overall conclusion is called into question by the deficiency.  
 e: Major deficiencies due to lack of adjustment in two primary target criteria and unclear information on how missing values were handled in the analysis of the primary target parameters.  
 j: The replacement of missing values is not described; however, all the randomized patients except one (montelukast group) were included in the analysis.  
 ICS: inhaled corticosteroid; ITT intention-to-treat

**RESPONSE TO THE GERMAN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AGENCY.  
Casiopea study (Vaquerizo, 2003)**

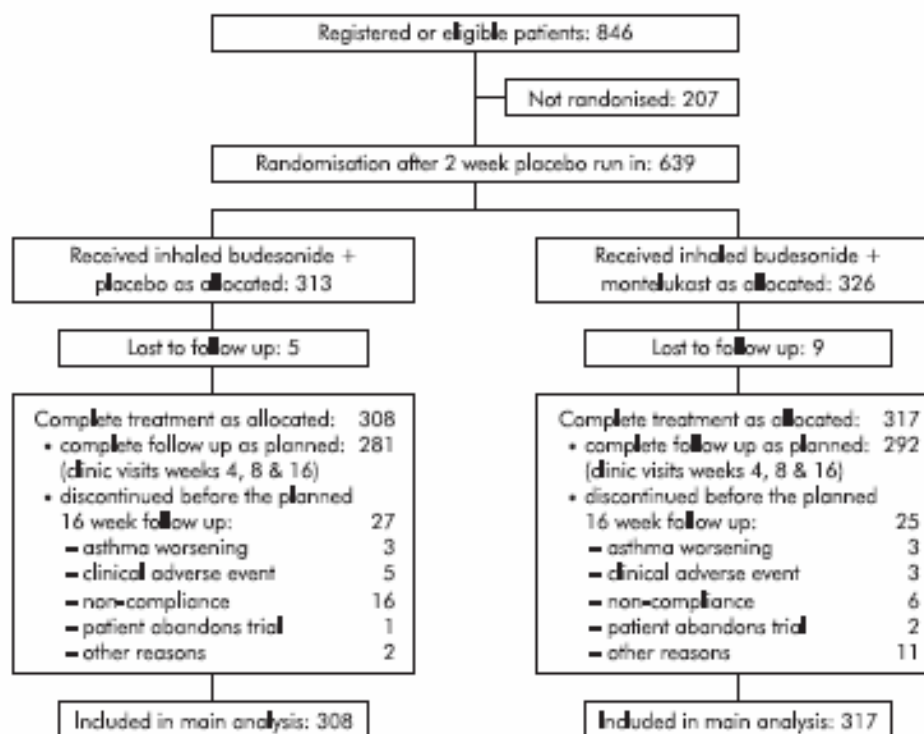
**ITT Analysis (g):** 14 patients, though randomized, were not evaluated due to missing values during treatment; in addition no strategy is given for replacing missing values in the 52 patients who withdrew from the study prematurely.

**Study Publication Quality (h):** Major deficiencies due to lack of a strategy on how study dropouts were handled in the primary analysis.

1. Patients (14) randomized but not evaluated due to missing values during treatment.

All but 5 patients in the placebo arm (98,4% of all patients included in the analysis) and 9 patients in the treatment arm (97,2%) were included in the analysis. These were patients “missing completely at random” (MCAR) that were allocated to either treatment arm. However, no records of ever having taken the study drug were available. Those patients were excluded from the ITT analysis as planned in the statistical analysis plan.

It is worth noting that the vast majority of the population allocated to either one or another treatment was included in the analysis (98%). We should therefore not expect any meaningful impact on the final analysis from this very low number of excluded patients. In fact, the efficacy endpoint results were reported as median values. Even assuming that missing data for those patients were at the extremes of the distribution, this would most unlikely have an impact on the final result.



2. No strategy provided for replacing missing values in the 52 patients who withdrew from the study prematurely.

All 52 patients who withdrew prematurely from the study were included in the ITT analysis, as planned. For the primary efficacy endpoints (percent asthma exacerbation days), dropout patients in each treatment group were carried forward using the actual number of days in the study as denominator.

### 3. Publication Quality

Please see above.

IQWIG REPORT - Table 30: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control Study	Randomization / concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts and reasons for dropout given	ITT analysis adequate	Relevant data consistency within the publication	Study and publication quality <sup>c</sup>
<b>Comparator-controlled</b>							
Villaran 1999	Yes / unclear	Yes	Adequate	Yes / inadequate	No	No	Major deficiencies <sup>g</sup>
g: Major deficiencies due to inadequate ITT analysis ITT: intention-to-treat							

## RESPONSE:

For the intention-to-treat efficacy analysis, patients were only excluded if valid baseline or on-treatment data were unavailable. Baseline data were considered to be valid if spirometry was performed at least up to 30 minutes after exercise challenge. The numbers of patients included in, and excluded from the intention-to-treat efficacy analysis are summarized in table 10.

Table 10: Patient Accounting for Intention-To-Treat Efficacy Analysis

	Day 3		Week 4		Week 8	
	Montelukast N (%)	Salmeterol N (%)	Montelukast N (%)	Salmeterol N (%)	Montelukast N (%)	Salmeterol N (%)
<u>Entered</u>	102	95	102	95	102	95
<u>No Valid Baseline Data</u>	4 (4 %)	4 (4 %)	4 (4 %)	4 (4 %)	4 (4 %)	4 (4 %)
<u>No On-Treatment Data</u>	0	3 (3 %)	1 (1 %)	8 (8 %)	1 (1 %)	5 (5 %)
Patient discontinued	0	1 (1 %)	0	5 (5 %)	0	5 (5 %)
Clinical Adverse Experience				2		2
Insufficient Therapeutic Response				1		1
Deviation from Protocol		1		2		2
Data missing	0	2 (2 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	1 (1 %)	0
<u>Included in ITT-Analysis</u>	98 (96 %)	88 (93 %)	97 (95 %)	83 (87 %)	97 (95 %)	86 (91 %)

# Anlage 2

(Bender) Compliance



Global Leader in Lung, Allergic  
and Immune Diseases

1400 Jackson St.  
Denver, Colorado 80206  
(303) 388-4461  
<http://www.njc.org>

**Impact of Oral vs. Inhaled Treatment Delivery on Patient Adherence to Asthma Controller  
Medication: A Systematic Review**

**Bruce G. Bender, Ph.D.**

Professor and Head, Pediatric Behavioral Health  
National Jewish Medical and Research Center

1400 Jackson St.  
Denver, CO 80206

Telephone: 303 398-1697

Fax: 303 270-2141

E-mail: [benderb@njc.org](mailto:benderb@njc.org)

## ABSTRACT

A systematic search of randomized controlled trials, meta-analysis, case-control, or cohort studies revealed 17 that compared patient adherence with, or preference for, oral or inhaled controller medication for asthma. Across studies, patients were more adherent to oral than inhaled medications. Where queried, patients or parents expressed preference for oral medications. These findings were consistent across study designs using contrasting measures of adherence, over varied time periods but including many with 12-month follow-up, and with patients who knew they were being monitored as well as those included in an anonymous database. Indirect evidence indicates that patient's preference for oral medication is not related to dosing frequency.

## BACKGROUND

Many patients with asthma are not adherent with treatment. Despite more than a decade of evidence-based physician guidelines for the management of asthma, hospitalization and emergency department visits for asthma remain high. Large, multinational, community-based surveys of asthma have shown that the majority of asthma patients suffer from alarmingly high rates of symptoms and disruption of life from their disease.<sup>1 2 3</sup> The tools to control asthma and prevent hospitalization are in place. Daily controller medicine can effectively treat most asthma symptoms, reducing airway inflammation and healthcare utilization.<sup>4 5 6 7</sup> However, even the most effective medications have little value if not taken as prescribed. Adherence to inhaled corticosteroids (ICS) in real-world settings is poor in all patient groups and across countries.<sup>8 9 10</sup> Estimates of adherence rates to therapeutic recommendations in long-term medical regimens range from 40 and 65%.<sup>11</sup> Children with asthma frequently receive less than half of their prescribed ICS treatments.<sup>12 13 14 15 16</sup> Similar findings have been reported for adult patients.<sup>17 18</sup> <sup>19</sup> Poor adherence leads to poor asthma control. A recent study demonstrated that, in a cohort of 405 adults with asthma from a large health maintenance organization, overall adherence to ICS was approximately 50%. Lower adherence to ICS was associated with increasing numbers of oral steroid fills, emergency department visits, and asthma-related hospitalizations.<sup>20</sup> Patients with a visit to the emergency department for exacerbation of asthma increased their medication adherence only temporarily before quickly returning to baseline rates.<sup>21</sup> Similarly, less than half of corticosteroid prescriptions were filled after children were hospitalized for asthma.<sup>22</sup> Under-utilization of ICS has been repeatedly linked to poor asthma control, reflected in increased symptoms, hospitalization, and asthma-related death.<sup>23 24 20</sup>



Multiple, complex factors influence patient adherence. Understanding of the illness, socioeconomic status, race, lifestyle, physician behavior, symptoms, medication cost, patient mental health, and side effect potential have all been identified as variables that affect adherence.<sup>25 26 27 28</sup> Patient perception of their illness and treatment also clearly account for variability in adherence behavior. In one conceptualization, patients weigh their assessment of a medication's *necessity* against their *concerns* about it; adherence improves with the degree that the former exceeds the latter.<sup>29</sup> Regardless of physician instructions, patient beliefs about their illness and their requirement for medication are strongly correlated with their adherence motivation.<sup>30</sup>

Treatment characteristics can also influence adherence. Treatments that are easier to take and are better accepted by patients invite improved adherence. As treatment regimens call for more than two medication doses daily, adherence declines. A dramatic drop in adherence was observed at higher dosing frequencies in a study that randomized epileptic patients receiving the same oral tablet anti-seizure medication into 4 daily dosing groups – qd, bid, tid, and qid. Adherence decreased to 87%, 81% 77% and 39%, respectively, with dramatically decreased adherence when dosing requirements reached four times daily.<sup>31</sup>

There is evidence that asthma patients prefer oral to inhaled medications, and that this preference may result in greater adherence with oral medication. In the current review, we sought to assess the collective evidence regarding patient preference for, and adherence to, oral medications in contrast to inhaled medications for asthma. We therefore searched for all randomized controlled trials, meta-analyses, case-control, or cohort studies in which asthma medication adherence or preference were measured and contrasted between these two classes of medication.

## METHODS

Criteria for studies to be included in this systematic review were as follows:

1. Addresses adherence/compliance/persistence with any leukotriene antagonist, theophylline, ICS or oral corticosteroids.
2. Contrasts adherence/compliance/persistence with multiple controller medications including oral and inhaled medication.
3. Includes a measure of adherence/compliance/persistence or satisfaction.
4. Includes data from a pharmacy database, RCT, meta-analysis, case-control, cohort, or observational study.

The following databases and Boolean search strategies were used to find articles related to asthma-therapy-adherence and drug-delivery-methods:

Ovid Databases:

MEDLINE (1966 to July Week 3 2005)

HealthSTAR (1966 to June 2005)

CINAHL, Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (1982 to July Week 4 2005)

Citations were identified using the National Library of Medicine's "Medical Subject Headings" and truncated text-words, located in the title and/or abstract of the article ('exp' in front of a Medical Subject Heading retrieves its narrower terms):

(attitude to health/ OR health knowledge, attitudes, practice/ OR patient acceptance of health care/ OR patient compliance/ OR patient participation/ OR patient satisfaction/ OR treatment refusal/ OR sick role/ OR patient dropouts/ OR health behavior/ OR patient education/) OR [(patient\$) 2-word adjacency (prefer\$ OR adher\$ OR complian\$)] OR (non-adher\$ OR non-complia\$)

AND

(exp dosage forms/ OR exp drug delivery systems/ OR exp drug administration routes/ OR exp pharmaceutical preparations/ OR prescriptions, drug/ OR drug administration schedule/ OR exp aerosols/ OR exp "nebulizers and vaporizers"/ OR self administration/ OR self medication/) OR [(dose\$ OR dosing OR dosages\$ OR medications\$ OR drug\$) 2-word adjacency (characteristic\$ OR frequenc\$ OR form\$)] OR (inhal\$ OR nebuliz\$ OR spray\$) OR (drug delivery)

AND

exp asthma/ (as a major topic)

AND

English AND human

The following additional databases were also employed to identify articles.

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, 3rd Quarter 2005

EBM Reviews - ACP Journal Club, 1991 to May/June 2005

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects, 2nd Quarter 2005

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials, 3rd Quarter 2005

AMED (Allied and Complementary Medicine), 1985 to July 2005

International Pharmaceutical Abstracts, 1970 to July 2005

PsycINFO, 2000 to July Week 4 2005

Citations were identified using the following search strategy:

(comply or complian\$ or adher\$ or refus\$ or dropout\$ or non-adher\$ or non-compl\$)

AND

asthma\$

Reference lists in each obtained article were search for additional relevant articles not identified through the database search. The following information was abstracted from articles meeting inclusion criteria: study population, number of subjects, study design, study duration, outcome measures, and results. Additionally, the scientific quality of each article was rated using the criteria of Harbour and Miller.<sup>32</sup> (Table)

Although "adherence" and "compliance" are used interchangeably in the published literature, the term adherence has been adopted here. Adherence is generally defined as the amount of

medication divided by the amount prescribed. Some of the identified studies provided this information expressed as percent adherence whether the amount of medication used was measured through electronic device<sup>36</sup> or self report<sup>48</sup> in prospective studies, or as days or doses of medication filled in pharmacy claims studies<sup>49, 53</sup>. Other studies measured adherence as the percent of adherent patients<sup>47</sup> or mean number of refill obtained over 12 months<sup>39</sup>.

## RESULTS

Utilizing the search strategy described above and after de-duplication, 2104 published articles were identified.

Titles from each article were reviewed. Those that clearly did not meet inclusion criteria were omitted. When criteria for exclusion for the remaining articles could not be clearly identified in the abstracts, articles were included for full review. Following this procedure, the texts of 29 articles qualified for full review. These consisted of articles that examined adherence with, or preference for, oral or inhaled controller medication in a pharmacy database, RCT, meta-analysis, case-control, cohort, or observational study.

Eleven of the 29 articles were omitted from the final analysis because upon full review they did not meet inclusion criteria. Of these, 9 included only one medication and hence allowed for no comparison between medications. Three included no measure of adherence.

Of the final 17 articles meeting inclusion criteria, 8 were pharmacy claims studies, 5 were RCTs, two were cohort studies, and one each were health maintenance organization claims or questionnaire studies (Table). All included comparisons between medications delivery orally or by inhalation. The oral medication included leukotriene antagonists (LTRA) in 12 studies, theophylline in three studies (one also including oxatomide and ketotifen), and oral corticosteroid in one study, with "tablet medication" included in a survey of medication delivery preference.<sup>33</sup> The inhaled medication was ICS in 14 studies. Cromolyn sodium was included in four studies, two of which also included ICS, and "inhaler treatment" in a survey of medication delivery preference.<sup>33</sup>

Regardless of study design, medication category, or method of measurement, patients expressed a preference for or used oral medications more often than inhaled medications. This difference occurred in both adult and pediatric asthma populations. In the one pharmacy claims study where mean obtained doses of montelukast did not significantly exceed ICS fills, the proportion of montelukast-adherent patients (51%) was still significantly greater than the proportion adherent

with ICS (41%).<sup>34</sup> Preference for oral medication over ICS was consistent despite considerable differences in the characteristics of theophylline, montelukast, or oral steroid. One exception to this finding documented higher self-reported adherence to oxatomide and ketotifen but not theophylline over ICS.<sup>35</sup> Additionally, the only study examining adherence to oral and inhaled steroids found that, while mean oral adherence was higher, over time differences between the two disappeared.<sup>36</sup>

## DISCUSSION

Patients appear more willing to take oral over inhaled medication for asthma. The 17 studies included in this systematic review produced a consistent picture of superior adherence with oral medication despite markedly different research designs that included RCT, cohort, retrospective pharmacy claims, and questionnaire studies. In most cases differences were large, with some studies reporting oral medication adherence twice that of inhaled medication (Table). While RCTs are generally held in higher regard than cohort studies when comparing drug properties, the assessment of adherence in RCTs has distinct disadvantages. Patients in RCTs are carefully selected, instructed, paid, and monitored. Their behavior, which can include medication “dumping” to create a false presentation of adherence,<sup>37</sup> may be markedly different from that seen in the “real world” of patient care. In this way, pharmacy claims studies have the advantage of surveying refill persistence in large groups of patients receiving routine medical care, although these studies cannot fully control for other variables that may influence adherence. Prospective cohort studies can provide more accuracy in adherence assessment than pharmacy claims studies, but share with RCTs the limitations present when attempting to generalize about the larger population of asthma patients based on the behavior of a few who are willing to participate in a clinical study. It is the collective evidence across these research designs, each with particular strengths and weaknesses that provide convincing evidence of greater adherence to oral medications.

Scientific quality of the 17 reports was variable. A total of 8 retrospective studies and one RCT were rated in the category of highest quality reflecting minimal risk of bias or confounding (Table). Areas of weakness in others included methods of data reporting, absence of a measure of variability, short follow-up period, or incomplete survey response. The single greatest limiting factor for the validity of any adherence study is frequently the method chosen to measure adherence. A large body of evidence clearly indicates that objective data are more accurate than self-reported adherence data. For example, in the study by Krishnan and colleagues,<sup>36</sup> patients reported an average of 85.6% adherence while microchip-equipped metered-dose inhalers (MDIs) recorded actual adherence at 51.1%. A pediatric study similarly found about 50%

adherence measured by another electronic device, while parents reported having administered more than 90% of the medicine to their children.<sup>38</sup> Another strategy is to measure adherence by weighing the MDI canister before and after study visits and calculating number of doses emptied from the canister during the ensuing interval. This approach, which is somewhat less accurate than attaching an electronic device to a MDI,<sup>36 38</sup> is nonetheless more objective and accurate than patient self report and is likely similar to pharmacy claims data in that both provide a gross measure of the amount of medication used but cannot discriminate doses accidentally discharged or lost in test puffs. No electronic measure can be introduced into a study without recruitment, informed consent, and study visits; hence, pharmacy refill claims remain the single most accurate method of measuring adherence in a large population of patients. Three of the reviewed studies used patient self report exclusively as the measure of adherence, which likely accounts for reports beyond the 95% adherence level.<sup>39 40 41</sup> Given the likelihood that patient over-reporting of adherence was equally applied to oral and inhaled medication, the evidence of relative greater adherence to oral medications found in these studies is probably accurate even though the absolute levels of adherence are not.

Preference for oral medication in pharmacy claims and cohort studies may be confounded with dosing frequency. Specifically, oral medications are typically administered once daily and inhaled medications twice daily. Hence, it remains possible that greater adherence with oral medications reflects increased willingness to take a once-a-day (QD) medication over a twice-daily (BID) medication. However, most evidence indicates that, within each medication category, there is little if any difference between QD and BID dosing for oral or inhaled medication. A comprehensive review of tablet adherence studies found similar mean adherence at once daily (74%) and twice daily (70%), but both were dramatically higher than three (53%) or four (42%) doses per day.<sup>42</sup> Two studies of inhaled medications reported greater adherence when dosing was reduced from 4 to 2 doses,<sup>15 43 44</sup> but others found no dosing-related adherence difference<sup>14 45 46</sup> and none have demonstrated clearly better adherence at QD over BID dosing. Thus, most evidence suggests that preference for oral over inhaled medications is not based on dosing frequency.

In summary, adult and pediatric patients with asthma are more adherent to oral than inhaled controller medications. This finding was consistent across study designs using contrasting measures of adherence, over varied time periods but including many with 12-month follow-up, and with patients who knew they were being monitored as well as those included in an anonymous database. When directly surveyed, patients expressed preference for oral over

inhaled medication. Indirect evidence suggests that patient's preference for oral medication is not related to dosing frequency.

Table. ADHERENCE RELATED TO ORAL VS. INHALED MEDICATION FOR ASTHMA

Reference	Population	Design	Duration	Outcomes Measured	Key Findings (with 95% CI, SD, or SEM if reported)	Scientific Quality	Comment
Alessandro et al, 1994 <sup>35</sup>	288 children with asthma	Prospective cohort study	30-45 days	Self-reported adherence	% fully adherent patients: Oral medications (theophylline, oxatomide, ketotifen)=71.1% Inhaled Medications (cromolyn, beclomethasone)=59.0%	2-	Only patient-reported data were included
Balkrishnan et al, 2005 <sup>47</sup>	710 asthma patients, 2-64 years	Retrospective Medicaid claims study	12 months	Refills	% adherent patients: Montelukast=18% Fluticasone =9%	2-	No mean adherence data provided
Bukstein, Henk, and Luskin, 1986 <sup>39</sup>	343 asthma patients, 3-83 years	Retrospective pharmacy claims study	12 months	Refills, healthcare utilization	Mean refills in 1 year: Montelukast=5.1 Fluticasone=3.1 No group difference in health outcomes	2+	
Bukstein, Luskin, and Bernstein, 2003 <sup>39</sup>	104 asthma patients, 6-15 years	RCT, open label	12 months	Refills, PEFR, patient records	Mean (+ SD) refills in 1 year: Montelukast=7.65±3.01 Fluticasone=5.46±3.01 No group difference in health outcomes or PEFR	1++	
Bukstein, Bratton, Firriolo et al, 2003 <sup>48</sup>	33 asthma patients, 6-11 years	RCT, open label, crossover	10 weeks	Parental self-reported adherence and preference	Mean % days of adherence: Montelukast = 96.3% Cromolyn = 79.7% Reported preference: Montelukast = 87% Cromolyn = 12%	1-	Only parent reported data were provided;
Carter and Ananthakrishnan, 2003 <sup>34</sup>	141 asthma patients, 3-18	Retrospective pharmacy claims study; diagnosis confirmed by chart review	6 months	Refill adherence	Mean adherence (doses filled/prescribed): Montelukast = 71% (CI=65-77) ICS=67% (CI=61-73) % adherent patients: Montelukast = 51% Fluticasone = 41%	2+	Includes pharmacy claims data only
Dorais et al, 2005 <sup>49</sup>	2529 asthma patients, 15-45 years	Retrospective pharmacy claims study	12 months	Refills	Mean adherence (days of medication obtained divided by 365) LTRA = 38 ICS = 19	2+	Includes pharmacy claims data only
Jones et al, 2003 <sup>50</sup>	23,225 asthma patients, 6-55 years	Retrospective pharmacy claims study	12 months	Refills	Mean adherence (doses filled/prescribed): LTRA = 67.7%, ICS = 33.8%, LABA = 40.0%	2+	Includes pharmacy claims data only

Reference	Population	Design	Duration	Outcomes Measured	Key Findings (with 95% CI, SD, or SEM if reported)	Scientific Quality	Comment
Kelloway, Wyatt, and Adlis, 1994 <sup>51</sup>	276 asthma patients, 12-65 years	Retrospective pharmacy claims study; diagnosis confirmed by chart review	12 months	Refills	Mean ( $\pm$ SD) adherence (doses filled/prescribed): Theophylline = 79 $\pm$ 34% ICS = 54 $\pm$ 43% Cromolyn = 44 $\pm$ 34%	2+	Includes pharmacy claims data only
Krishnan et al, 2004 <sup>36</sup>	Adults recently discharged from an asthma hospitalization	Prospective cohort study	2 weeks	Electronic measurement of inhaled and oral corticosteroid use	Mean ( $\pm$ SEM) adherence (doses used/prescribed) ICS = 56.5 $\pm$ 4.6% Oral steroid = 68.6 $\pm$ 4.2% Patients discontinued OCS more quickly than ICS	2+	Relatively short follow-up period
Maspero et al, 2001 <sup>40</sup>	124 asthma patients, 6-11 years	RCT, open label	6 months	PEFR, self-reported adherence, symptoms, health care utilization	Reported adherence: Montelukast = 97.6% Beclomethasone = 93.0% Parents preferred montelukast No differences in PEFR, symptoms, health care utilization	1-	Only self report adherence data were used;
Sherman et al, 2000 <sup>52</sup>	116 children with asthma	Retrospective Medicaid pharmacy claims study	12 months	Refills	Mean adherence (doses filled/prescribed): Theophylline = 71.5% (CI=66-77) ICS = 61.4% (CI=54-74) Cromolyn = 37.6% (CI=23-53)	2-	Includes pharmacy claims data only
Sherman et al, 2001 <sup>53</sup>	140 asthma patients, 1-21 years	Retrospective pharmacy claims study; diagnosis confirmed by chart review	3-12 months	Refills	Median adherence (doses filled/prescribed): Montelukast = 59%(CI=48-65) Fluticasone = 44%(CI=35-50)	2+	Includes pharmacy claims data only
Stoloff et al, 2004 <sup>54</sup>	2511 asthma patients	Retrospective pharmacy claims study	12 months	Refills	Mean adherence (doses filled/prescribed): Montelukast = 151 (CI=141-161) Fluticasone = 64 (CI=54-74) Fluticasone+salmeterol = 55 (CI=45-65) Fluticasone+montelukast = 46 (CI=36-55)	2+	Includes pharmacy claims data only
Tuggey et al, 2001 <sup>33</sup>	715 asthma patients less than 60 years	Mail questionnaire		Medication preferences surveyed	58% of respondents preferred tablets over inhaled medications	2-	Since only half of those surveyed responded, results are likely to be biased

Reference	Population	Design	Duration	Outcomes Measured	Key Findings (with 95% CI, SD, or SEM if reported)	Scientific Quality	Comment
Volovitz et al, 2000 <sup>41</sup>	254 asthma patients, 6-11 years	RCT, open label	4 weeks	Medication preference and adherence, measured by parent self-report	% preference: Montelukast = 88% Cromolyn = 12%  Mean days of full adherence: Montelukast = 98% Cromolyn = 78%  Beta-agonist use was lower in the Montelukast group	2-	Only self report adherence data were used; ; relatively short follow up period
Weinberg and Naya, 2000 <sup>55</sup>	132 asthma patients, 12-17 years	RCT, open label	4 weeks	Preference measured by questionnaire	% preference: Zafirlukast = 79% Beclomethasone = 27%	2+	No behavior or disease outcome measured

Scientific Quality (based upon Harbour and Miller, 2001)

- 1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- 1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
- 1- Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
- 2+ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies or High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

Abbreviations: PEFr=Peak expiratory flow rate, SD=Standard deviation, SEM=Standard error of the mean



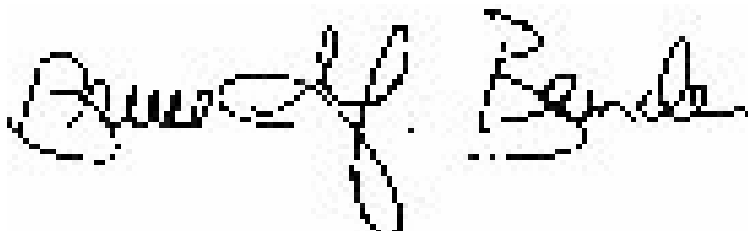
## References:

1. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:58-64.
2. Lai CK, DeGuia TS, Kim YY, et al. Asthma insights and reality in Asia-Pacific Steering Committee. Asthma control in the Asia-Pacific region: the asthma insights and reality in Asia-Pacific Study. *J. Allergy Clin Immunol.* 2003;111(263-68).
3. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:40-47.
4. Szeffler S, Weiss SR, Tonascia J. Childhood Asthma Management Program Group. long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New England Journal of Medicine.* 2000;15:1054-1063.
5. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Archives of Disease in Childhood.* 2004;89:902-907.
6. Schatz M, Cook EF, Nakahiro R, Petitti D. Inhaled corticosteroids and allergy speciality care reduce emergency hospital use for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(503-508).
7. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:836-844.
8. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S. International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *European Respiratory Journal.* 1999;14:288-294.
9. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: A meta-analysis. *Medical Care.* 2002;40(794-811).
10. Melnikow J, Kiefe C. Patient compliance and medical research: issues in methodology. *J Gen Intern Med.* 1994;9:96-105.
11. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *World Health Organization.* 2003.
12. Walders N, Kopel SJ, Koinis-Mitchell D, McQuaid EL. Patterns of quick-relief and long-term controller medication use in pediatric asthma. *J Pediatr.* 2005;146:177-182.
13. McQuaid E, Kopel S, Klein R, Fritz G. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Ped Psychol.* 2003;28:323-333.
14. Gibson N, Ferguson A, Aitchison T, Paton J. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax.* 1995;50:1274-1279.
15. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child.* 1992;67:332-333.
16. Creer G, Bender G. Psychophysiological Disorders Research and Clinical Applications. In: Gotchel R, Blanchard E, eds. *Asthma.* Washington DC: American Psychological Association; 1993:151-208.
17. Beardon PH. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *British Medical Journal.* 1993;307:846-848.
18. Barr R, Somers S, Speizer F, Camargo CJ. Patient factors and medication guideline adherence among older women with asthma. *Arch Intern Med.* 2002;162:1761-1768.
19. Rand CS, Wise R. Adherence with asthma therapy in the management of asthma: review and clinical guidelines. In: Szeffler SJ, Leung DYM, eds. *Severe asthma: pathogenesis and clinical management.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996:436-464.
20. Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004(114):1288-1293.
21. Stempel DA, Roberts CS, Stanford RH. Treatment patterns in the months prior to and after asthma-related emergency department visit. *Chest.* 2004;126(75-80).
22. Cooper WO, Hickson GB. Corticosteroid prescription filling for children covered by Medicaid following an emergency department visit or a hospitalization for asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1111-1115.

23. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:332-336.
24. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA.* 1997;277:887-891.
25. Rand C. Non-adherence with asthma therapy: more than just forgetting. *The Journal of Pediatrics.* 2005;February:157-159.
26. Winnick S, Luca D, Hartment AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics.* 2005;115:718-724.
27. Apter A, Reisine S, Affleck G, Barrows E, ZuWallack R. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1810-1817.
28. Apter A, Boston R, George M, et al. Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: It's not just black and white. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1219-1226.
29. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosomatic Res.* 1999;47(6):555-567.
30. Bender BG, Bender SE. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence; responses to interview, focus groups, and questionnaires. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2005;25:107-130.
31. Cramer J, Mattson R, Prevey M, Scheyer R, Oullette V. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA.* 1989;261:3273-3277.
32. Harbour R, Miller JA. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323:334-336.
33. Tuggey J, Hosker HS, Chetcuti P, Brownlee K, Taylor J, MacGowan C. Choice of add-on therapy in asthma - another inhaler or a tablet/syrup? A survey of 1415 UK asthmatics. *Primary Care Respiratory Journal.* 2001;10(1):27-30.
34. Carter ER, Ananthakrishnan M. Adherence to montelukast versus inhaled corticosteroids in children with asthma. *Pediatric Pulmonology.* 2003;36:301-304.
35. Alessandro G, Vincenzo Z, Marco S, Marcello G, Enrica R. Compliance with pharmacologic prophylaxis and therapy in bronchial asthma. *Annals of Allergy.* 1994;73:135-140.
36. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir and Crit Care Med.* 2004;170:1281-1285.
37. Simmons MS, Nides M, Rand C. Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator inhaler use in clinical trial. *Chest.* 2000;118:290-295.
38. Bender B, Wamboldt F, O'Connor S, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:416-421.
39. Bukstein D, Luskin AT, Bernstein BA. "Real-world" effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2003;90(May):543-549.
40. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6 to 11 year old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety satisfaction, and adherence with therapy. *Current Medical Research and Opinion.* 2001;17(2):96-104.
41. Volovitz B, Duenas-Meza E, Chmielewska-Szewczyk DA, et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: A multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. *Current Therapeutic Research.* 2000;61(7):490-506.
42. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: A literature review. *Clinical Therapeutics.* 1984;6(5):592-598.
43. Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack L. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest.* 1992;101(2):496-499.
44. Malo JL, Cartier A, Ghezze H, Trudeau C, Morris J, B. J. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 ug or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respiratory Medicine.* 1995;89:537-543.
45. Purucker ME, Rosebraugh CJ, Zhou F, Myer RJ. Inhaled fluticasone propionate by diskus in the treatment of asthma. *Chest.* 2003;124(1584-93).

46. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance? *European Respiratory Journal*. 1994;7(3):504-500.
47. Balkrishnan R, Nelsen LM, Kulkarni AS, Pleasants RA, Whitmire Jt, Schechter MS. Outcomes associated with initiation of different controller therapies in a Medicaid asthmatic population: a retrospective data analysis. *J Asthma*. 2005;42(1):35-40.
48. Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, et al. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: A randomized, open-label, crossover study. *Journal of Asthma*. 2003;40(5):475-485.
49. Dorais M, Glais L, Chabot I, LeLorier J. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids. *Journal of Asthma*. 2005;42:385-393.
50. Jones C, Santanello NC, Boccuzzi SJ, Wogen J, Strub P, Nelsen LM. Adherence to prescribed treatment for asthma: evidence from pharmacy benefits data. *Journal of Asthma*. 2003;40(1):93-101.
51. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med*. 1994;154(June 27, 1994):1349 - 1352.
52. Sherman J, Hutson A, Baumstein S, Hendeles L. Telephoning the patient's pharmacy to assess adherence with asthma medications by measuring refill rate for prescriptions. *The Journal of Pediatrics*. 2000;136(4):532-535.
53. Sherman J, Patel P, Hutson A, Chesrown S, Hendeles L. Adherence to oral montelukast and inhaled fluticasone in children with persistent asthma. *Pharmacotherapy*. 2001;21(12):1464 - 1467.
54. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stauford RH, Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):245-251.
55. Weinberg EG, Naya I. Treatment preferences of adolescent patients with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2000;11:49-55.

SIGNATURE:

The image shows two handwritten signatures in black ink. The first signature on the left is written in a cursive style and appears to be 'G. ...'. The second signature on the right is also in cursive and appears to be 'B. ...'. Both signatures are somewhat stylized and difficult to read precisely.

# Anlage 3

(Price) Asthma & Seasonal Allergic Rhinitis



*Professor David Price  
Department of General Practice and Primary Care  
University of Aberdeen  
Foresterhill Health Centre  
Westburn Road, Aberdeen, AB25 2AY  
Scotland, UK  
Tel: 01224 553993  
Fax: 01224 550683*

## POSITION PAPER ON MONTELUKAST FOR TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS IN PATIENTS WITH ASTHMA

### **Background**

Allergic rhinitis and asthma are both diseases with high prevalence and individually significant health economic and personal impact (Weiss 2001). It is estimated that 20% of individuals of all ages have allergic rhinitis (Lundback 1998). Importantly, these two conditions frequently coexist: many asthma sufferers also have at least some symptoms of allergic rhinitis, and vice versa (Simons 1999, Leynaert 2000). Evidence indicates that in spite of current treatment options, many patients with these conditions suffer unacceptable symptoms, lifestyle limitation and complications of allergic rhinitis and of asthma (Rabe 1999; Price 1999). The two conditions also share much common pathophysiology, with nasal and bronchial biopsies showing similar inflammatory processes (Chanez 1999). Recent evidence indicates that physician-managed allergic rhinitis is associated with clinically important worsening in asthma control, resulting in substantial increases in health resource utilisation, including hospitalisation, primary care consultation and treatments for asthma (Price 2005, Thomas 2005, Bousquet 2005, Sazonov-Kocevar 2005). There is also early evidence that the majority of patients with asthma and AR unknown to their physicians (about 60% of patients with asthma as opposed to the 20% who are known) have worse asthma control than those with no symptoms of rhinitis (Price 2005a).

### *Clinical management*

The challenges of managing patients with the overlapping conditions of asthma and allergic rhinitis have led to the development of a clinical guideline that encompasses the two conditions, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" (Bousquet 2003). These guidelines have emphasised that rhinitis and asthma are both associated with large social, psychological and economic burdens. They emphasise the importance of diagnosing and treating both conditions adequately and have provided useful treatment algorithms for treating allergic rhinitis. These now include advice for treatment of allergic rhinitis in the pharmacy (Bousquet 2003).

An important factor that has become apparent in recent years is the important variation in response that occurs in all patients with both asthma and rhinitis. This patient variation requires that we individually tailor treatment to each patient, since no one treatment or even combination of treatments can guarantee success. This has been endorsed by guidelines for both asthma and rhinitis (GINA 2003), (Bousquet 2003), SIGN/BTS 2003). Because of this variation in response, it is clear that a wide range of options are needed to treat these conditions.

Asthma that is associated with seasonal disease (including physician-treated seasonal allergic rhinitis) provides other challenges. For many of these patients, their asthma causes little trouble during the rest of the year, either being stable (requiring regular anti-inflammatory treatment) or quiescent (requiring no regular asthma treatment). However, particularly during the hay fever season, these patients often present to their general practitioner with a worsening of both conditions that are significant, clinically and from a lifestyle point of view. This can be difficult to treat and in my clinical experience results in many patients being prescribed a large cocktail of medication, which may be expensive and is likely to be associated with poor adherence. Such treatment may consist of a short-acting beta agonist inhaler, an inhaled steroid or combination inhaler (Seretide™ or Symbicort™), nasal steroids, antihistamines, decongestants and in the worst cases, oral steroids. Data from routine prescribing databases illustrates this: up to one third of patients with concomitant asthma and rhinitis are receiving at least one controller therapy for asthma, a reliever, antihistamines and nasal steroids (Travier 2004).

A recent Cochrane review has examined the evidence for whether the most potent treatments for allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, are effective for asthma. The authors found no statistically significant effect of intranasal corticosteroids to improve asthma control or to prevent asthma deterioration during the hay fever season. The authors therefore continue to recommend the difficult treatment approach outlined above: to prescribe separate treatments to achieve adequate control of the two linked conditions of allergic rhinitis and asthma.

### **Evidence for montelukast to treat allergic rhinitis in patients with asthma**

#### *Previous studies of montelukast for asthma, allergic rhinitis*

As is typical in licensing studies, initial studies of montelukast for asthma and for seasonal allergic rhinitis examined patients with the most pure asthma and seasonal allergic rhinitis, respectively. In most instances patients likely to produce confounding effects were excluded from these studies. From these studies, there is now substantial evidence for the efficacy of montelukast in treating asthma and seasonal allergic rhinitis as stand-alone conditions (Bjermer 2003, Barnes 2001, Price 2003; Philip 2002, van Adelsberg 2003).

More recent asthma studies (Phase IV) with montelukast have been less restrictive in their exclusion criteria and provide some important findings. A sub-analysis of the COMPACT study, which compared adding montelukast to doubling the dose of inhaled steroids, showed that in patients with co-existing asthma and physician-diagnosed allergic rhinitis, a substantial benefit in favour of montelukast was seen in lung function (daily peak flow). In those asthma patients who were also receiving other concomitant therapies for their allergic rhinitis, this benefit of montelukast for asthma was more pronounced (Price 2003, Price 2003a). This suggests that allergic rhinitis may be a predictor of greater response to montelukast in terms of improving asthma.

#### *Registration study of montelukast in asthma with allergic rhinitis: Protocol 269*

Undertaking studies looking at important endpoints of concomitant asthma and seasonal allergic rhinitis is difficult for a number of technical reasons. In particular, it is difficult to establish a stable and significant level of impairment at baseline in both conditions, which is necessary if one wishes to show an improvement in both conditions; this is a challenge even when studying the two conditions separately, given their known variability. Additionally, there is a lack of standardized measures for looking at the combination of symptoms of both conditions.

The recently completed randomized, double blind clinical study by MSD (Philip 2004) examined montelukast to treat seasonal allergic rhinitis in 831 patients who were diagnosed with asthma and who also had a significant level of seasonal allergic rhinitis impairment at baseline. This important study

examined the impact of an approved asthma therapy on allergic rhinitis endpoints in patients with asthma. It secondarily examined a physician's and patient's assessment of asthma control to internally validate the effect of montelukast on asthma. Measurement of other endpoints of asthma would have been difficult due to the lack of substantial asthma impairment at baseline and lack of common validated endpoints for the overlap of asthma and rhinitis. Because the primary objective of the study was to determine the effect of montelukast in allergic rhinitis in patients with concomitant asthma, accordingly MSD obtained an indication for symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis in these patients (November 2004).

In clinical practice, a patient's asthma status should, of course, always be evaluated in an on-going manner. An important strength of this study is the heterogeneity of the study population approximating clinical practice – a rare feature of licensing studies – with a mix of patients receiving inhaled steroids and not; a mix of asthma severity; current asthma symptoms and current reversibility to beta agonists (although all patients had to have proven asthma). Significant benefits were found in terms of rhinitis-specific quality of life, physician and patient evaluations of both rhinitis and asthma control. Importantly, this was supported by a reduction in requirement for relief treatment for asthma.

(For further details please refer to full publication and previously submitted data.)

#### *Other studies of montelukast in asthma with allergic rhinitis: clinical and observational evidence*

Additional clinical studies and post-hoc analyses of MSD trials (Philip 2005a, 2005b, Bousquet 2005) evaluated outcomes in patients with asthma and allergic rhinitis. Evidence further supports findings from the registration trial 269 (Philip 2004) and the COMPACT subgroup analysis (Price 2003b) presented above.

Data on outcomes in patients with asthma and allergic rhinitis from observational studies are also available (Borderias 2005, Dal Negro 2005, Zhang 2005). The PRACTICAL (Patient-level Review of Asthma and Allergy Care Therapy Including Current asthma treatment and Anti-Leukotrienes) was a multi-center, retrospective cohort study that compared health outcomes (including asthma control), asthma-related resource use and direct medical costs in the 12 months pre- montelukast initiation with the 12 months post-montelukast initiation, for adults with asthma and concomitant allergic rhinitis (AR) who required addition of montelukast to their inhaled corticosteroid (ICS), alone or in combination with LABA, therapy. [Borderias et al.]

A total of 98 physicians provided data on 696 asthmatics with seasonal AR in Italy, Poland and Spain [average age 33, 58% female, 54% mild, 46% moderate persistent asthma]. After one year of therapy with montelukast, a significant decrease was found in the proportion of patients experiencing an asthma attack (31.5% to 10.1%), emergency room visit (18.7% to 3.9%), hospitalization (5.2% to 1.4%) or requiring short-acting beta agonist relief treatment (85.3% to 78.4%) (all  $p < 0.001$ ). These results were consistent regardless of the underlying asthma severity. The initiation of montelukast therapy in asthmatics with seasonal AR thus significantly improved long- and short-term asthma control that likely improved quality of life and reduced work-absence. Improved control also led to up to 70% reduction in asthma-related resource use that translated into cost-savings and offset the cost of montelukast therapy (Dal Negro 2005).

Further studies evaluated the benefits of montelukast added to inhaled corticosteroids in patients with asthma and allergic rhinitis by directly comparing outcomes in patients who were receiving combination therapy of inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists (Zhang 2005), the most commonly used therapy. The ASTAR study (Association between Allergic Rhinitis Status and Asthma Treatment Response) was a -year retrospective cohort study using the UK-Mediplus database (2001-2004 period). It included including asthmatic patients aged 15-55 with a history of AR defined via diagnosis, treatment or both. Patients starting GINA Step 3 therapy, defined as an increase in inhaled corticosteroid (ICS) dose,

the addition of montelukast or long-acting beta agonist (LABA), or the start of ICS+LABA combination (all  $\geq 2$  prescriptions), were studied. The primary endpoint was the proportion of patients with an asthma complication, defined as either asthma-related emergency room visit, hospitalization, oral corticosteroid use, asthma therapy change (switch/add on/both), or  $\geq 1$  SABA prescription/month.

A total of 2,596 subjects were included in the study. 83% initiated ICS and LABA combinations, 12% initiated high-dose ICS and 5% initiated montelukast in addition to ICS. The mean age was 34 years and 60% were female. Subjects that initiated montelukast in addition to ICS had more moderate to severe asthma compared to the other two groups ( $p=0.04$ ). Despite this, the proportion of patients experiencing an asthma complication was significantly higher in the ICS+LABA group compared to ICS+montelukast group (73.8% vs 27.3%,  $p=0.001$ ), which had similar rate as the high-dose ICS group. The mean oral corticosteroid use was significantly higher in ICS and LABA ( $p=0.024$ ) and high dose ICS groups ( $p=0.020$ ), compared with the montelukast and ICS group. The use of SABA and hospitalizations were similar in each group. These findings were confirmed in multivariate analyses.

### *Summary*

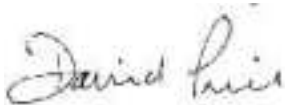
The results from clinical studies as well as from observational studies are important when considered in a clinical context, suggesting that in physician-managed concomitant asthma and seasonal allergic rhinitis, montelukast is the first approved therapy for asthma that has been shown to effectively treat allergic rhinitis. This simplification of treatment regime for patients who have both asthma and seasonal allergic rhinitis is likely to be associated with better clinical management of both conditions, including better patient adherence than with current treatment regimes for both conditions. As such I would see this medication used in patients who currently seek medical help for both conditions; i.e, during seasonal flares of allergic rhinitis with concomitant persistent asthma.

### **Conclusions**

Patients with asthma seeking help during seasonal flares of allergic rhinitis are at elevated risk for asthma complications. These patients are often difficult to manage requiring an increase in therapy for both conditions often associated with inadequate treatment, poor adherence and poor outcomes. Prior to the registration study (269), there were no data that demonstrated efficacy for seasonal allergic rhinitis, for an approved asthma therapy.

We have a large body of evidence that montelukast can be an effective therapy for asthma and allergic rhinitis as separate entities. In the registration study, we now also have evidence of clinical benefit of montelukast for allergic rhinitis in patients with both conditions. The above evidence, both clinical and observational, establishes montelukast as an important treatment option for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis in asthmatic patients, in whom montelukast is appropriate therapy.

SIGNATURE:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'David L. Davis'.

19<sup>th</sup> December 2005



## References

Barnes N, Wei LX, Reiss TF, Leff JA, Shingo S, Yu C, Edelman JM. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respir Med* 2001; 95:379-386.

Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327:891-895.

Borderias L, Mincewicz G, Paggiaro P, Guilera M, Sazonov Kocevar V, Badia X. Improvement in asthma control and reduction in medical resource use following treatment with montelukast (PRACTICAL Study) *Eur Resp J* 2005; Vol. 26 (Suppl. 49): 576s (P3692).

Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Clin Exp All Rev* 2003; 3:43-45.

Bousquet J, Gaugris S, Sazonov Kocevar V, Zhang Q, Yin, DD, Polos P, Bjermer L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-727.

Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:588-95.

Dal Negro R, Piskorz P, Vives Conesa R, Guilera M, Sazonov Kocevar V, Badia X. Reduction in asthma-related costs following treatment with montelukast (PRACTICAL study) *Eur Resp J* 2005; Vol. 26 (Suppl. 49): 577s (P3698).

GINA 2003 Adult Pocket Guide. Pocket guide for asthma management and prevention. *Global Initiative for Asthma* (GINA), 2003.

Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S201-S205.

Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 2):3-10.

Philip G, Malmstrom K, Hampel Jr. FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, Malice MP, Reiss TF. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clinical & Experimental Allergy* 2002; 32:1020-1028.

Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opinion* 2004; 20(10):1549–1558

Philip G, Swern A, Tozzi C, Reiss T. Efficacy of montelukast for asthma in patients with asthma and concomitant allergic rhinitis. Presented at the *World Allergy Organization Meeting 2005b*, Munich, Germany and Data on file.

Philip G, Vrijens F, Leynadier F, Reiss T. Efficacy of montelukast in patients with concomitant asthma and seasonal allergic rhinitis (SAR). Presented at the *World Allergy Organization Meeting 2005a*, Munich, Germany



- Price D, Ryan D, Pearce L, Bride F. The AIR study: asthma in real life. *Asthma J* 1999; 4:74-77.
- Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58:211-216.
- Price DB, Swern AS, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Additional benefit of montelukast for asthma in patients with both asthma and allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Proceeding of the World Allergy Organization Congress- XVIII ICACI 2003a. Allergy* (in press)
- Price DB, Zhang Q, Sazonov Kocevar V., Yin D, Thomas M. Effect of a Concomitant Diagnosis of Allergic Rhinitis on Asthma-Related Health Care Use by Adults *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 282-287.
- Price D, Thomas M, Ryan D, Freeman D, Haughney J, Holmes S, Bellamy D, Small I, Blyth A, Musgrave S, Murdoch J, Fisher M, Brereton J, Lee A, Horne R, Asthma control in patients on step 2 of the asthma guidelines and above. General Practice Airways Group conference 2005
- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *EurRespir J* 2000; 16:802-7.
- Sazonov Kocevar V, Bisgaard H, Valovirta E, Jonsson L, Kristensen F, Yin DD, Thomas J. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005; 60 (3): 338-342.
- SIGN/BTS 2003. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(Suppl 1):i1-94.
- Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (3):534-540.
- Thomas M, Zhang Q, Sazonov Kocevar V., Yin D, Price DB. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005; 115: 129-134.
- Travier N, Sazonov Kocevar V, Yin DD, Laforest L, Van Ganse E. Cost of asthma rescue/acute and allergy medications among asthmatic patients on controller therapy. *Eur Resp J* 2004; 24(Suppl. 48): 344S (P2165).
- Van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, and Reiss TF. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:214-222.
- Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:3-8.
- Zhang Q, Thomas M, Sazonov Kocevar V, Price DB. Treatment and outcomes in patients with asthma and allergic rhinitis. (ASTAR) *Eur Resp J* 2005; Vol. 26 (Suppl. 49): 576s (P3693).

# Anlage 4

Table 10-Lofdahl-Response

Table 10: Study and publication quality (studies with adolescents and adults).

Control ICS dose in the study Study	Randomization/ concealment adequate	Blinding <sup>a</sup>	Sample size planning <sup>b</sup>	Study dropouts named/ reason given	ITT analysis adequate	Relevant data inconsistency within the publication	Study and publication quality
<i>Reduction of the ICS dose</i>							
Löfdahl 1999	Yes / unclear	Yes	Inadequate	Yes / Yes	Yes <sup>j</sup>	No	Minor deficiencies
<b>RESPONSE:</b>	Text in publication (page 87, 1 <sup>st</sup> paragraph under study design) adequately describes concealment: “We used a randomized, double blind, placebo controlled, two period, parallel group design to investigate ....Allocation was according to a computer generated allocation schedule with a blocking factor of 4.”  <u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, investigators and patients, as well as Merck personnel, were blinded to treatment allocation in this study.		Text in publication (page 88, 2 <sup>nd</sup> column) adequately describes sample size planning: “The study was designed with a sample size of 100 patients in each group to have 90% power to detect ( $\alpha=0.050$ , two tailed test) a mean difference between the two treatment groups of about 390 percentage points in the percentage change from baseline in dose of inhaled corticosteroid.”  <u>COMMENT:</u> The power calculation was based on corticosteroid taper data from a pilot study (Ref 13 of the publication).		<u>COMMENT:</u> Although it is not explicitly stated in the publication, primary efficacy analyses were based on the intention-to-treat (all-patients-treated) principle, i.e., inclusion of all patients with a baseline and at least one postbaseline measurement.		
<p>a: Blinding of patient, investigator and endpoint measurement</p> <p>b: Inadequate sample size planning: data insufficient</p> <p>c: Def: <i>No deficiency</i>: This category also includes unsubstantial deficiencies; <i>Minor deficiency</i>: The overall conclusion is not called into question by the deficiency; <i>major deficiency</i>: The overall conclusion is called into question by the deficiency.</p> <p>e: Major deficiencies due to lack of adjustment in two primary target criteria and unclear information on how missing values were handled in the analysis of the primary target parameters.</p> <p>j: The replacement of missing values is not described; however, all the randomized patients except one (montelukast group) were included in the analysis.</p> <p>ICS: inhaled corticosteroid; ITT intention-to-treat</p>							

# Anlage 5

COMPACT by FEV1 Analysis

MEMO

a

**TO:** Vasilisa Sazonov Kocevar  
George Philip  
**FROM:** Arlene Swern **DEPT:** BARDS  
**Date:** December 16, 2005  
**Objective:** Subgroup Analyses of COMPACT by Baseline FEV<sub>1</sub>

---

The primary endpoint of change from baseline in average AM PEF (L/min), averaged over the last 10 weeks of follow-up, was analyzed using an analysis of variance (ANOVA model) including factors for treatment and study center.

To determine whether the treatment effect of montelukast was consistent across subgroups based on asthma severity (defined by baseline level of FEV<sub>1</sub> percent-predicted), a factor for treatment by FEV<sub>1</sub> percent-predicted was included in the model. Subgroups for asthma severity were defined at two different levels of baseline FEV<sub>1</sub>: percent-predicted  $\leq 70$ ,  $> 70$  and percent-predicted  $\leq 60$ ,  $> 60$ . Within each FEV<sub>1</sub> subgroup, least squares means for change from baseline were calculated per treatment group and a 95% confidence interval was constructed for the difference (change from baseline in Double-Dose Budesonide treatment group minus change from baseline in treatment group Adding Montelukast).

To assess equivalence for the primary endpoint, the group Adding Montelukast (Montelukast+Budesonide 800  $\mu\text{g}$  daily) was considered as effective as the group receiving Double-Dose Budesonide (Budesonide 1600  $\mu\text{g}$  daily) if the two-sided 95% confidence interval of the treatment difference (change from baseline for Budesonide 1600  $\mu\text{g}$  minus change from baseline for Montelukast+Budesonide 800  $\mu\text{g}$ ) was entirely below 10 L/min.

The results for the FEV<sub>1</sub> subgroups are summarized in the enclosed table. Fifty eight percent of patients had FEV<sub>1</sub> (percent predicted)  $\leq 70$  and 32% of patients had FEV<sub>1</sub>  $\leq 60$ .

- For subgroups defined based on FEV<sub>1</sub> percent-predicted  $\leq 70$  or  $> 70$ , the p-value for the test for treatment-by-subgroup interaction is  $p=0.342$ ;
- For subgroups defined based on FEV<sub>1</sub> percent-predicted  $\leq 60$  or  $> 60$ , the p-value for the test for treatment-by-subgroup interaction is  $p=0.648$ .

The calculated treatment difference within each of the subgroups is in favor of the concomitant use of montelukast and budesonide and lies below the non-inferiority boundary of 10 L/min although the 95% CI does not always lie entirely below the non-inferiority boundary of 95% CI (which may be related to the decreased statistical power in subgroup analyses).

**Conclusion:** The nonsignificant p-values for treatment-by-subgroup interactions support that there was no significant effect of asthma severity (defined by baseline level of FEV<sub>1</sub> percent-predicted) on the treatment effect for Adding Montelukast compared with Double-Dose Budesonide, and that the treatment effect of montelukast was essentially similar in severe patients (FEV<sub>1</sub> percent-predicted  $\leq 60$ ) compared with mild-to-moderate patients (FEV<sub>1</sub> percent-predicted  $> 60$ ) in the COMPACT study.

Table

Subgroup Analysis for Change from Baseline in Average am PEF  
(Modified Intention-to-Treat Approach)

Subgroup	Montelukast + Budesonide 800µg			Budesonide 1600µg			Comparison Between Treatment Groups (Change from Baseline)	
	N	Baseline Mean	Change from Baseline Mean	N	Baseline Mean	Change from Baseline Mean	LSMean	(95% Confidence Interval for Difference)
<b>From original CSR</b>								
<b>FEV1 (p<sup>†</sup>=0.342)</b>								
FEV1 ≤ 70 percent-predicted	233	363.2	34.8	252	369.5	33.7	-0.7	(-12.8; 11.4)
FEV1 > 70 percent-predicted	188	419.9	32.8	162	416.9	23.2	-10.1	(-23.2; 2.9)
<b>FEV1 (p<sup>†</sup>=0.648)</b>								
FEV1 ≤ 60 percent-predicted	134	350.2	37.1	135	356.8	35.1	-2.1	(-18.5; 14.3)
FEV1 > 60 percent-predicted	287	406.4	32.4	279	403.1	26.9	-6.5	(-16.9; 4.0)
† p-value for treatment-by-subgroup interaction								

## **Anlage 5**

### **COMPACT by FEV1 Analysis**

ergänzt um  $I^2$  Analyse (nach Diskussion während der Anhörung)



**MEMO****a**

**TO:** Vasilisa Sazonov Kocevar  
George Philip  
**FROM:** Arlene Swern **DEPT:** BARDS  
**Date:** January 23, 2006  
**Objective:** Subgroup Analyses of COMPACT by Baseline FEV<sub>1</sub>

---

The primary endpoint of change from baseline in average AM PEF (L/min), averaged over the last 10 weeks of follow-up, was analyzed using an analysis of variance (ANOVA model) including factors for treatment and study center.

To determine whether the treatment effect of montelukast was consistent across subgroups based on asthma severity (defined by baseline level of FEV<sub>1</sub> percent-predicted), a factor for treatment by FEV<sub>1</sub> percent-predicted was included in the model. Subgroups for asthma severity were defined at two different levels of baseline FEV<sub>1</sub>: percent-predicted ≤70, >70 and percent-predicted ≤60, >60. Within each FEV<sub>1</sub> subgroup, least squares means for change from baseline were calculated per treatment group and a 95% confidence interval was constructed for the difference (change from baseline in Double-Dose Budesonide treatment group minus change from baseline in treatment group Adding Montelukast). Additionally, the homogeneity of the subgroups by FEV<sub>1</sub> was assessed by treating the two subgroups as if they were two different studies and calculating the I<sup>2</sup> statistic for heterogeneity.

To assess equivalence for the primary endpoint, the group Adding Montelukast (Montelukast+Budesonide 800 µg daily) was considered as effective as the group receiving Double-Dose Budesonide (Budesonide 1600 µg daily) if the two-sided 95% confidence interval of the treatment difference (change from baseline for Budesonide 1600 µg minus change from baseline for Montelukast+Budesonide 800 µg) was entirely below 10 L/min.

The results for the FEV<sub>1</sub> subgroups are summarized in the enclosed table. Fifty eight percent of patients had FEV<sub>1</sub> (percent predicted) ≤70 and 32% of patients had FEV<sub>1</sub> ≤60.

- For subgroups defined based on FEV<sub>1</sub> percent-predicted ≤70 or >70, the p-value for the test for treatment-by-subgroup interaction is p=0.342, the I<sup>2</sup> statistic for heterogeneity was 0%.
- For subgroups defined based on FEV<sub>1</sub> percent-predicted ≤60 or >60, the p-value for the test for treatment-by-subgroup interaction is p=0.648, the I<sup>2</sup> statistic for heterogeneity was 0%.

The calculated treatment difference within each of the subgroups is in favor of the concomitant use of montelukast and budesonide and lies below the non-inferiority boundary of 10 L/min although the 95% CI does not always lie entirely below the non-inferiority boundary of 95% CI (which may be related to the decreased statistical power in subgroup analyses).

**Conclusion:** The nonsignificant p-values for treatment-by-subgroup interactions support that there was no significant effect of asthma severity (defined by baseline level of FEV<sub>1</sub> percent-predicted) on the treatment effect for Adding Montelukast compared with Double-Dose Budesonide, and that the treatment effect of montelukast was essentially similar in severe patients (FEV<sub>1</sub> percent-predicted ≤60) compared with mild-to-moderate patients (FEV<sub>1</sub> percent-predicted >60) in the COMPACT study.

Table

Subgroup Analysis for Change from Baseline in Average am PEF  
(Modified Intention-to-Treat Approach)

Subgroup	Montelukast + Budesonide 800µg			Budesonide 1600µg			Comparison Between Treatment Groups (Change from Baseline)	
	N	Baseline Mean	Change from Baseline Mean	N	Baseline Mean	Change from Baseline Mean	LSMean	(95% Confidence Interval for Difference)
<b>From original CSR</b>								
<b>FEV1 (p<sup>†</sup>=0.342)</b>								
FEV1 ≤ 70 percent-predicted	233	363.2	34.8	252	369.5	33.7	-0.7	(-12.8; 11.4)
FEV1 > 70 percent-predicted	188	419.9	32.8	162	416.9	23.2	-10.1	(-23.2; 2.9)
<b>FEV1 (p<sup>†</sup>=0.648)</b>								
FEV1 ≤ 60 percent-predicted	134	350.2	37.1	135	356.8	35.1	-2.1	(-18.5; 14.3)
FEV1 > 60 percent-predicted	287	406.4	32.4	279	403.1	26.9	-6.5	(-16.9; 4.0)
† p-value for treatment-by-subgroup interaction								

# Anlage 6

(Hasford) Risk of Asthma Death LABA

## **Gutachten zum Sterberisiko von Patienten mit Asthma, die mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika behandelt wurden.**

---

Asthma gehört zu den häufigsten chronischen Krankheiten nicht nur in Deutschland. 5 – 10% der Bevölkerung leiden an Asthma. Allein in Deutschland versterben jedes Jahr ca. 5000 Patienten an Asthma (Weißbuch Lunge 2000; Hrsg. N. Konietzko, H. Fabel; Georg Thieme Verlag 2000). Seit langem besteht der Verdacht, dass auch bestimmte Arzneimittel, die Beta-2-Sympathomimetika (B2S), die zur Behandlung von Asthma eingesetzt werden, nicht nur den Krankheitsverlauf verschlechtern können (Sears M et al.; Lancet 1990;336:1391-96; Mcivor R et al., AJRCCM 1998;158:924-30; Mann M et al., Chest 2003;124:70-74; Salpeter S et al., Ann Intern Med 2004;140:802-13) und ein kardiovaskuläres Risiko für den Patienten bergen (Salpeter S et al., Chest 2004;125: 2309-21; Cazzola M et al., Drugs 2005;65:1595-1610; Kallergis E et al., Chest 2005;127:2057-63) sondern auch zum vorzeitigen Tod führen können (Crane J et al., Lancet 1989;333: 917-24; Pearce N et al., Thorax 1990;45:170-75; Grainger J et al., Thorax 1991;46:105-11; Spitzer W et al., NEJM 1992;326:501-06)..

Zum ersten Mal wurde diese tödlich verlaufende unerwünschte Wirkung der B2S Ende der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts gezeigt (Inman W et al. Lancet 1969;2:279-283). Eine damals gängige Interpretation führte die Übersterblichkeit auf eine Überdosierung zurück – Dosieraerosole waren noch nicht vorhanden. Die Verordnungshäufigkeiten gingen zurück und die Sache geriet in Vergessenheit.

In den 80er Jahren kamen die B2S wieder, diesmal als so genannte Dosieraerosole. Der Dosiermechanismus sollte sicherstellen, dass nur die vom Hersteller empfohlene Menge des Arzneimittels freigegeben und inhaliert wird. Man glaubte so, tödliche UAW verhindern zu können. Anfang der 90er Jahre wurde jedoch mit von B2S-Herstellern finanzierten Studien nachgewiesen, dass B2S auch als Dosieraerosol tödlich

wirken kann. In Abhängigkeit von der Dosierung war das Risiko an Asthma zu versterben bis zu 20-fach erhöht (Spitzer W et al. NEJM 1992;326:501-506).

Lang wirkende B2S wurden entwickelt (auf Englisch: LABA Long acting beta agonists) und behauptet, tödliche UAW träten nur bei kurz wirksamen B2S auf.

Aufgabe der vorliegenden gutachterlichen Stellungnahme ist es zu prüfen, ob diese ab 1990 neu auf den Markt gekommenen lang wirkenden B2S tatsächlich nicht zu einer Übersterblichkeit führen.

Als Datenbasis dienen zwei große randomisierte Studien der Evidenzklasse Ib.

**Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment**

(W. Castle et al. BMJ 1993;306:1034-1037)

---

Es handelt sich hier um eine doppelblinde, randomisierte Studie über 16 Wochen mit dem Ziel, die Sicherheit des langwirksamen B2S Salmeterol mit der des kurzwirksamen B2S Salbutamol zu vergleichen. 25180 Patienten mit Asthma, bei denen eine Behandlung mit Bronchodilatoren indiziert war, wurden von 3516 niedergelassenen Ärzten in England rekrutiert. Ausgeschlossen wurden: Patienten, die Betablocker einnahmen, die an schweren unkontrollierten Lungen- oder systemischen Erkrankungen litten, Schwangere und Patienten  $\leq 12$  Jahre.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Salmeterol : Salbutamol) mit einer Blocklänge von 6. Die Studienmedikation war durchnummeriert und wurde den Nummern folgend fortlaufend den Patienten ausgehändigt. Um Doppelblindheit zu gewährleisten, wurde die double dummy Technik eingesetzt. Die Studientherapie bestand aus 50  $\mu\text{g}$  Salmeterol zweimal täglich und 200  $\mu\text{g}$  Salbutamol viermal täglich zuzüglich der erforderlichen Placebohübe.

Follow-up Untersuchungen erfolgten nach 4, 8 und 16 Wochen. Da die Hauptzielgröße der Studie die Sicherheit war, sollten alle schweren unerwünschten Ereignisse erhoben werden. Bei vorzeitigem Ausscheiden sollte der Grund dokumentiert werden.

Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte ohne Kenntnis der Behandlung, d.h. geblindet.

Die Randomisierung führte zu sehr vergleichbaren Gruppen. Rund 50% der Patienten war männlich, der Modus der Altersgruppen lag bei  $> 60$  Jahren (28%). Schweres Asthma wiesen 17% (Salmeterol) bzw. 18% (Salbutamol) der Patienten auf. 69% der Patienten nahmen inhalative Steroide, weitere 4,8% bzw. 4,7% orale Steroide. 91% wandten anamnestisch inhalative B2S an.

Tod aus jeglicher Ursache trat in der Salmeterol-Gruppe bei 0,32% (54 / 16787) und bei 0,24% (20 / 8393) in der Salbutamol-Gruppe auf (RR: 1,35,  $\chi^2 = 1,3$ ,  $p = 0,250$ ).

Für Tod wegen Asthma oder Atemwegserkrankungen lauten die entsprechenden Zahlen 0,07% (12 / 16787) und 0,02% (2 / 8393) (RR: 3,  $p = 0,105$ ).

Die number needed to harm für Tod jeglicher Ursache beträgt 1250 für mit Salmeterol über 16 Wochen behandelte Patienten.

### *Bewertung*

Die Studie ist für die damalige Zeit sehr gut geplant und berichtet worden. Kritisieren ließe sich die Auswertung. Sie erfolgte offensichtlich nach dem Intent to treat Prinzip mit dem Chi<sup>2</sup>-Test. Adäquat wäre hier meines Erachtens der Logrank-Test gewesen. Entsprechend hätten die Ereignisraten nur für die Patienten, die tatsächlich unter Risiko standen, angegeben werden sollen. In der vorliegenden Arbeit werden daher wahrscheinlich die wahren Ereignisinzidenzen unterschätzt.

Die Dosis der Prüftherapien entsprechen für Salmeterol der in Deutschland empfohlenen Dosierung von 100 µg / Tag, für Salbutamol liegen sie mit 800 µg / Tag am oberen Empfehlungsbereich für die Anfallsprophylaxe (1 – 2 Hübe à 100 µg 2-4x / Tag).

Obwohl die Unterschiede bei der Sterblichkeit nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren, verdienen sie besondere Aufmerksamkeit. Zum einen diente diese Studie explizit der Prüfung, ob sich unter Salmeterol eine erhöhte Sterblichkeit zeigt. Dennoch war - auch darauf wird in der Publikation hingewiesen - keine Fallzahlschätzung vorgenommen worden. Die Studie hatte somit keine adäquate Power. Die Studie wurde vom Hersteller von Salmeterol finanziert.

Als Hauptergebnis dieser ersten großen randomisierten, doppelblinden Studie bleibt festzuhalten, dass es zahlenmäßig mehr Todesfälle unter Salmeterol gab, der Unterschied zu Salbutamol jedoch statistisch nicht signifikant war.

## **Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)**

(FDA-4148B1\_03\_02-FDA-Smart-S2)

---

Diese Studie ist, obwohl sie bereits im Januar 2003 vorzeitig beendet wurde, bislang nicht publiziert worden. Als Grundlage für die nachfolgenden Ausführungen dient daher das oben genannte FDA-Dokument (47 S.) vom 20.9.2004.

Salmeterol wurde in den USA 1994 für die Behandlung von Asthma zugelassen. Wegen des Verdachts möglicher schädlicher Wirkungen einer Langzeitbehandlung mit „long acting betaagonists (LABA)“ hat der Hersteller 1996 eine große randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, genannt SMART, initiiert.

Hauptzielgröße von SMART war: Tod wegen Atmungsstörungen + lebensbedrohliche Atmungsstörungen (d.h. Intubation und mechanische Beatmung). Nebenzielgrößen waren: Tod durch Asthma, Tod durch Asthma oder lebensbedrohliche Ereignisse, Tod jeglicher Ursache, Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse, Gründe für vorzeitiges Ausscheiden, Veränderungen der Therapie, krankheitsbezogene Lebensqualität.

Die Beobachtungsdauer betrug 28 Wochen.

Aufgenommen wurden Patienten > 12 Jahre mit Asthma und entsprechender Behandlung. Ausgeschlossen wurden: Schwangere, sowie Patienten mit Betablocker-Therapie, unerwünschten Wirkungen auf Sympathomimetika in der Anamnese und frühere bzw. anhaltenden Therapie mit LABAs.

Die Prüfltherapie bestand aus 2 x 42 mcg Salmeterol zur Inhalation pro Tag bzw. zwei Hübe Placebo pro Tag.

Die Fallzahlschätzung ging initial von 2 x 15.000 Patienten aus. Da nach 15.000 insgesamt rekrutierten Patienten die Ereignishäufigkeit der Hauptzielgröße nur halb so hoch wie erwartet war, wurde der Stichprobenumfang auf 2 x 30.000 Patienten festgelegt.

Die Patienten wurden initial ärztlich untersucht, das follow-up erfolgte per Telefon nach 4, 8, 12, 16, 20, 24 und 28 Wochen.

Eine Zwischenauswertung sollte nach der Rekrutierung von ungefähr 30.000 Patienten durchgeführt werden. Im Prüfplan war festgelegt, dass SMART abgebrochen werde, falls es den Beleg gäbe, dass Salmeterol zu einer Zunahme von 1. der Hauptzielgröße oder 2. der Asthma-bedingten Todesfälle führe. Als Abbruchkriterium wurde ein RR von 1,4 für die Hauptzielgröße und von 3 für Asthma-bedingte Todesfälle festgelegt. Für diese Zwischenauswertung waren 99% Konfidenzintervalle vorgesehen.

Die Zwischenanalyse wurde 2002, nachdem 25.858 Patienten rekrutiert worden waren, durchgeführt. SMART wurde am 23.1.2003 vom Sponsor (Glaxo Smith Kline) vorzeitig abgebrochen.



In die endgültige Zwischenauswertung gingen 26.355 Patienten ein (Salmeterol: 13.176, Placebo 13.179). Bei den Zielgrößen zeigte sich in der von der FDA empfohlenen und in die amerikanische Fachinformation eingegangenen Analyse der Zielgrößen mit lifetable Verfahren (Kaplan-Meier-Kurven, logrank-Test) folgendes Ergebnis:

	Salmeterol	Placebo	RR (95% CI)
Tod wegen Atmungsstörungen oder lebensbedrohliche Atmungsstörungen	50	36	1,4 (0,91, 2,14)
Tod durch Atmungsstörungen	24	11	2,16 (1,06, 4,41)
Tod durch Asthma oder lebensbedrohliche Ereignisse	37	22	1,71 (1,01, 2,89)
Tod durch Asthma	13	3	4,37 (1,25, 15,34)
Tod jeglicher Ursache oder lebensbedrohliche Ereignisse	70	59	1,19 (0,84, 1,68)
Tod jeglicher Ursache	42	32	1,30 (0,82, 2,06)

Statistisch signifikant häufiger traten in der Salmeterol-Gruppe auf: Tod durch Atmungsstörung, Tod durch Asthma, und Tod durch Asthma oder lebensbedrohliche Ereignisse.

Die NNH<sub>28 Wochen</sub> für Tod durch Atmungsstörungen liegt bei 1.014 und für Tod durch Asthma bei 1318 mit Salmeterol behandelten Patienten.

Angesichts dieser Ergebnisse hat der Sponsor versucht, mit Hilfe von im Prüfplan nicht vorgesehen Maßnahmen die Stabilität der Befunde 'zu prüfen'. Zu diesen Maßnahmen gehörten: Ausdehnung der Befunderhebung auf einen Zeitraum von sechs Monaten nach Beendigung der Studientherapie, Einbeziehung von Daten aus dem National Death Index (Nationales Sterberegister) und Untergruppenanalysen (z.B. stratifiziert nach Steroidinhalativa-Anwendung, Afroamerikaner vs. Kaukasier).

Die FDA ist jedoch der Auffassung, dass diese nachträglichen Aktionen die Hauptergebnisse (die oben berichtet wurden) nicht qualitativ beeinflussen und hat für alle in USA zugelassene Salmeterol - enthaltende Präparate eine „Black Box“ Warnung verfügt:

**Warning:** Data from a large placebo-controlled US study that compared the safety of salmeterol or placebo added to usual asthma therapy showed a small but significant increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13 deaths out of

13176 patients treated for 28 weeks) versus those of placebo (3 of 13179). .....  
(Aus: Serevent® Prescribing Information).

Eine entsprechende Warnung erfolgte in Deutschland nicht.

### *Bewertung*

Wenn auch eine ausführliche Publikation über SMART noch aussteht, so besteht doch kein rationaler Zweifel, dass SMART die a priori Hypothese, dass inhalatives Salmeterol zu erhöhter Sterblichkeit bei Asthma-Patienten führt, bestätigt hat. Die Studie hatte explizit diese Fragestellung. Sie wurde vorzeitig abgebrochen, offiziell wegen Rekrutierungsschwierigkeiten, aber man kann davon ausgehen, dass hier auch ethische und rechtliche Gesichtspunkte (Haftung, Schadenersatz) möglicherweise sogar die ausschlaggebende Rolle gespielt haben. Auch waren die im Prüfplan als Abbruchkriterien genannten RR von 1,4 für die Hauptzielgröße und von drei für Asthma-bedingte Todesfälle in der Lifetable-Analyse erreicht worden (RR: 1,40 und RR: 4,37). Es wäre meines Erachtens auch angesichts des Vorwissens (siehe oben W. Castle et al. BMJ 1993) unverantwortlich gewesen, weitere Patienten zu rekrutieren, nur um zu zeigen, dass auch bei der Hauptzielgröße ein statistisch signifikantes Ergebnis die Übersterblichkeit unter Salmeterol sichert.

### *Zusammenfassende Bewertung*

Es liegen zwei große doppelblinde, randomisierte Studien mit insgesamt über 50.000 Patienten vor. Beide Studien wurden explizit mit der Fragestellung: „Sterblichkeit unter Salmeterol erhöht?“ durchgeführt.

Beide Studien zeigen eine deutliche Übersterblichkeit in der Salmeterol-Gruppe, die in einer Studie (SMART) für einige Todesursachenklassen statistische Signifikanz erreicht. Anders als beim Wirksamkeitsnachweis kann beim Nachweis der Schädlichkeit aus ethischen und rechtlichen Gründen nicht zwingend das Erreichen strenger Signifikanzgrenzen, bei SMART  $p \leq 0,01$  abgewartet werden. Es gilt das Primat des Schutzes des Patienten. Angesichts zweier Studien, die beide zur höchsten Evidenzklasse (Ib) von Studien gehören, ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit von einer Übersterblichkeit unter Behandlung mit Salmeterol auszugehen.

### *Zur Risikobewertung in Deutschland*

In Deutschland erfreuen sich die lang wirkenden B2S großer Beliebtheit. Laut Arzneiverordnungsreport 2004 wurden 2003 21 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) Salmeterol als Monotherapie und 82,5 Millionen definierte Tagesdosen Salmeterol in Kombination mit dem Steroid Fluticason verordnet.

Für Formeterol, dem anderen in Deutschland zugelassenen lang wirkenden B2S lauten die entsprechenden Zahlen: 70,4 Mio DDD als Monotherapie und 57,5 Mio DDD in Kombination mit dem Steroid Budesonid. Für Formeterol liegen keine Mortalitätsdaten aus vergleichbar großen randomisierten Studien vor.

Eine präzise Risikoabschätzung in Deutschland fällt schwer, da die genaue Anwendungsdauer und die Indikationsgebiete für lang wirkende B2S (z.B. COPD) in der Bevölkerung nicht bekannt sind. Dennoch sei eine Modellrechnung für Salmeterol erlaubt:

Bei 21 Mio DDD Salmeterol pro Jahr in der Monotherapie ergäben sich bei einer hypothetischen Behandlungsdauer von 365,25 Tagen / Jahr 57.495 exponierte Patienten. Legt man die Behandlungsdauer der SMART-Studie von 28 Wochen zugrunde so ergeben sich 107143 exponierte Patienten. Bei einer NNH 28 Wochen (SMART) von 1013 ergäben sich jährlich 106 Todesfälle durch Atmungsstörungen. Bei einer NNH 28 Wochen (SMART) von 1318 für Tod durch Asthma wären darunter 81 Todesfälle durch Asthma.

Diese Zahlen bewegen sich sicher am unteren Rand der wahren Häufigkeit, da nur die Salmeterol-Monotherapie einbezogen wurde.

Würde man die fixen Salmeterol + Steroid-Kombinationen miteinbeziehen, ergäben sich zusätzlich 415 Todesfälle durch Atmungsstörungen, darunter 319 Fälle von Tod durch Asthma.

Unter der Annahme, dass die beobachtete Übersterblichkeit unter Salmeterol einen Klasseneffekt der langwirksamen B2S darstellt, ergäben sich entsprechend den Absatzzahlen für Formeterol zusätzliche Todesfälle.

München, den 19.12.2006

Prof. Dr. Joerg Hasford



# Anlage 7

(Krobot) Metaanalysis Bjermer & Ilowite Safety & Efficacy

**Montelukast plus Fluticasone in Comparison to  
Salmeterol plus Fluticasone in Chronic Bronchial  
Asthma: A Systematic Meta-analytical Review of the  
Randomized 48-Week Evidence of Clinical Efficacy and  
Safety**

Karl J. Krobot, MD, PhD, MPH  
Head of Outcomes Research  
MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Germany

Version 1.1  
November 29th, 2005

## Summary

Background: In patients with chronic asthma who continue to experience asthma symptoms despite taking inhaled corticosteroids regularly, leukotriene receptor antagonists and long-acting beta agonists may be added. The objective was to undertake a systematic review of the long-term clinical safety and efficacy of these agents.

Methods: Randomized controlled clinical trials in symptomatic patients with chronic asthma where either a leukotriene receptor antagonist or a long-acting beta 2 agonist was added to inhaled corticosteroids for time periods generalizable to chronic therapy were considered for inclusion.

Results: Two trials with a total of 2,963 adults with a mean predicted forced expiratory volume in one second at baseline of 71% and 74%, respectively, qualified for inclusion. These trials compared montelukast 10 mg/d plus fluticasone 200-220 mcg/d (M-F) to salmeterol 84-100 mcg/d plus fluticasone 200-220 mcg/d (S-F) over 48 weeks. Among all patients randomized, serious adverse clinical experiences were more common with S-F than with M-F: Cardiovascular system: random effects relative risk (RR) 4.4, 95% confidence interval (CI) 1.1; 17.4, p=0.037; respiratory system: RR 1.7, 95% CI 0.8; 3.4, p=0.161; cardiovascular and respiratory system: RR 2.2, 95% CI 1.2; 4.1, p=0.015; and overall: RR 1.5, 95% CI 1.1; 2.1, p=0.021. The risk ratios (M-F/S-F) for asthma attacks were within the pre-specified non-inferiority margin of 1.33 in modified intention-to-treat (RR 1.12, 95% CI 0.96; 1.30) analyses.

Conclusions: In long-term randomized controlled clinical trials of asthmatic adults inadequately controlled on low doses of inhaled corticosteroids, M-F is superior to S-M in terms of serious clinical adverse experiences while providing non-inferior clinical control of asthma.

- 258 words -

## Background

Bronchial asthma most commonly occurs in its chronic form, for the treatment of which inhaled long-acting inhaled beta agonists or oral leukotriene receptor antagonists are available as additive therapy if regular treatment with inhaled corticosteroids proves insufficient. Based on pharmacological considerations<sup>1-3</sup>, the addition of both principles could potentiate the anti-inflammatory effect of inhaled corticosteroids and lead to better asthma control.

Management of chronic bronchial asthma requires long-term therapy, the benefits and risks of which need to be assessed over the long term. The results of studies of substantially less than one year cannot be extrapolated to one year because of the temporal relation of such studies to the allergen season. This relates to incremental clinical efficacy and safety as such, but also in relationship to each other. For example, absolute clinical efficacy inferred from the allergen season may be overestimated, while clinical safety and tolerability may or may not be related to duration of therapy. Hence, for generalizable conclusions on benefits vs. harms, whole-year studies need to be considered in the field of chronic asthma.

The present systematic meta-analytical review relies exclusively on predefined criteria: (1) The assessment of efficacy was based solely on the original studies' primary endpoint. (2) The safety analysis was based on the total number of patients with serious clinical adverse experiences in general as well as the number of patients with serious clinical adverse experiences of the respiratory and/or cardiovascular system. For both predefined organ systems, increased risks of treatment with long-acting inhaled beta agonists in comparison to placebo have been reported<sup>4-6</sup> and have been added to the prescribing information<sup>7, 8</sup>.

## Study Questions

The following questions were addressed for long-term use of anti-asthmatics added to steroids:

- In general, do serious adverse experiences occur more frequently or less frequently with long-acting inhaled beta agonists than with montelukast?
- Do safety differences exist with respect to organ systems for which increased risks of treatment with long-acting inhaled beta agonists in comparison to placebo have been consistently reported earlier ?
- Are long-acting beta agonists and montelukast equally efficacious in preventing asthma attacks?



## **Search Strategy**

Studies that satisfied the following inclusion criteria were included in the meta-analysis:

### Patients

Patients with chronic asthma that is not satisfactorily controlled with inhaled steroids.

### Intervention

Treatment with leukotriene receptor antagonists added to inhaled corticosteroids.

### Comparative treatment

Treatment with long-acting beta agonists added to inhaled corticosteroids.

### Endpoints

Asthma attacks, serious clinical adverse experiences.

### Study design

Double-blind, randomized, controlled studies.

### Duration

Whole-year studies.

## Included Studies

As of September 26<sup>th</sup>, 2005, studies by Bjermer et al, 2003, and by Ilowite et al., 2004, met the inclusion criteria<sup>9, 10</sup>.

### Design

The two studies were 52-week, two-period, randomized, double-blind, multicenter trials: Period I was a four-week run-in phase, during which patients in the Bjermer et al. study received open-label inhaled fluticasone 100 µg twice daily (200 µg total daily dose). During the last two weeks of Period I, single-blind placebo salmeterol and placebo montelukast were added to fluticasone. Period II was a 48-week, double-blind treatment period during which patients in the Bjermer et al. study received either oral montelukast (10 mg once daily in the evening) and placebo salmeterol added to fluticasone 100 µg twice daily (200 µg total daily dose) or salmeterol 50 µg twice daily in the morning and evening (100 µg total daily dose) and placebo montelukast added to fluticasone 100 µg twice daily (200 µg total daily dose). In the Ilowite et al. study, the corresponding doses were fluticasone 110 µg twice daily (220 µg total daily dose) and salmeterol 42 µg twice daily (84 µg total daily dose).

### Methodological Quality

Randomization and allocation concealment were clearly described and appropriate in both trials. Allocation numbers were sequentially assigned at each study site and were associated with treatment groups by use of a computer-generated allocation schedule. Block randomization was used at each site. The blinded, double-dummy, clinical supplies were labeled with allocation numbers and patient instructions.

### Participants

The two populations were very similar and comprised mainly adults with a mean age of 38 and 41 years, respectively, with similar gender representation. Subjects were symptomatic at enrollment despite the use of inhaled steroids. The severity of airway obstruction at baseline was moderate, ranging from 71 to 74% predicted forced expiratory volume in one second. Allergic triggers, affecting 65% of

participants, including 61% suffering from allergic rhinitis, were reported in the Bjermer et al. study.

### Safety Measures

Serious clinical adverse experiences, whether investigator-related to study drug or not, were obtained from the publications and statistical reports, respectively. The number and percent of patients with at least one experience was calculated and compared across treatment groups, overall and by the two prespecified organ systems. Any patient having two or more serious clinical adverse experiences was counted once. Even combined, the sample was not powered to reliably detect rare events at a two sided alpha of 0.05.

### Efficacy Measures

In both studies the primary endpoint was the percentage of patients with at least one asthma attack, defined as worsening asthma requiring an unscheduled visit to a doctor, emergency department or hospital or treatment with oral, intravenous or intramuscular corticosteroids.

Each of the trials had 80% power to show that the risk of experiencing at least one asthma attack with montelukast added to fluticasone was less than 1.33 times the same risk associated with salmeterol added to fluticasone. This sample-size calculation used data from previous work<sup>11,12</sup> and was based on an assumed percentage of patients with asthma attacks equal to 23% for the combination of montelukast and fluticasone and 24% for the combination of salmeterol and fluticasone.

A generalized linear model with binomial distribution and logarithmic link function was used to calculate the ratio of the percentages of patients with asthma attacks in the two groups and the 95% confidence intervals.

The combination of montelukast and fluticasone was considered non-inferior to the combination of salmeterol and fluticasone if the upper limit of the two-sided 95% confidence interval for the risk ratio was below 1.33. This non-inferiority limit was chosen to preserve at least half of the active treatment effect and to represent a difference of 0.29 on a log scale. This corresponded to 44% of the effect of montelukast added to beclomethasone, which was 0.66 on the log scale<sup>12</sup> and conformed to guidelines from the international conference on harmonisation<sup>13</sup>, which require the non-inferiority limit to be smaller than the difference observed versus placebo in superiority trials.

## Meta-Analytical Methods

DerSimonian-Laird random effects models were calculated<sup>14</sup>. In addition, fixed effects models are presented in appendix 1. Both approaches yielded identical conclusions. Under the fixed effects model it was assumed that all studies come from a common population. The random effects model, by contrast, assumed that the samples were drawn from populations with slightly different effect sizes, and that the true effect in the studies might differ slightly, for example because the treatments varied slightly.

Study consistency was tested with the  $I^2$  quantity<sup>15</sup>. Effect measures were relative risks with 95% confidence intervals, as in the original studies. Analyses were performed using the Comprehensive Meta-Analysis software package<sup>16</sup>.

### Safety Summary Estimates

All randomized patients were included in the safety analyses.

In the Ilowite et al. study, there were no cardiovascular serious clinical adverse experiences in the montelukast group (empty cell). In this case, 0.5 was added to compute the point estimates and variances using procedures identical to Cochrane Collaboration's Review Manager<sup>17</sup>. In secondary analyses, a fixed effects Peto odds ratio<sup>18</sup> was computed for comparison, which is the best choice with sparse data and does not require adding 0.5. Both approaches yielded identical conclusions.

Individual and pooled statistics were calculated as relative risk (RR) with 95% confidence intervals. The number needed to harm for serious clinical adverse events overall was calculated using Visual Rx, a web based programme at [www.nntonline.net](http://www.nntonline.net), Cates 2002. Odds ratio was used for the calculation of the number needed to harm as the results are not affected by the way of the selection of the reference treatment (long-acting inhaled beta agonists or oral leukotriene receptor antagonists).

### Efficacy Summary Estimates

In the Bjermer et al study, all patients who had received at least one day of double-blind treatment were included into the modified analyses by intention to treat of asthma attacks. In the Ilowite et al. study, these were patients who had received at least one day of double-blind treatment and had at least one on-treatment diary assessment. The combined risk ratios and 95% confidence intervals of patients with asthma attacks in the two groups were identical at two

digits to the right of the decimal point in modified analyses by intention to treat all patients who had received at least one day of double-blind treatment versus intention to treat as published. The current report refers to the latter.

## Results - Serious Clinical Adverse Experiences (Safety)

The two studies in the following analyses were absolutely homogeneous as measured by the  $I^2$  quantity ( $I^2=0\%$ ).

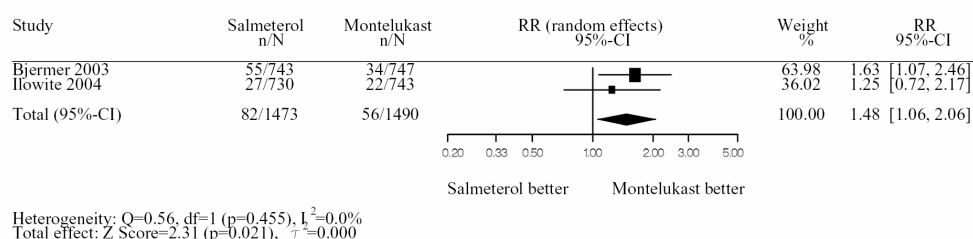
### Overall

In the Bjermer et al. study, a significant advantage was found in the montelukast group in terms of the total number of patients with serious adverse clinical experiences ( $p=0.020$ ). In the Ilowite et al. study, a numerical advantage was found ( $p=0.43$ ).

The meta-analytical review of the study results in Fig. 1 shows a statistically significant superiority of montelukast over salmeterol for the endpoint of patients with serious adverse clinical experiences (relative risk 1.5, 95% CI 1.1; 2.1,  $p=0.021$ ).

The number needed to harm (NNH) over 48 weeks for a serious clinical event based on the random effects odds ratio was equal to 56 with a two-sided 95% CI of (26; 440). The data are therefore consistent with the interpretation that one in 56 chronic bronchial asthma patients on salmeterol plus fluticasone would develop a serious adverse clinical experience within 48 weeks that would not have occurred with montelukast plus fluticasone.

Fig. 1: Random effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – Serious adverse clinical experiences overall (all randomized patients).

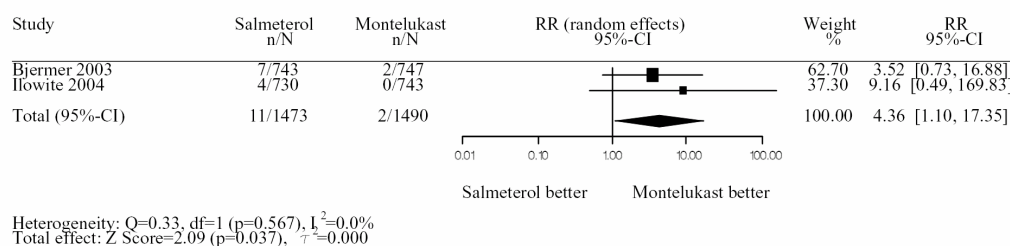


### Cardiovascular System

In terms of patients with serious adverse cardiovascular clinical experiences, montelukast was found to be numerically superior to salmeterol in both studies.

The summary estimate of these studies in Fig. 2 demonstrates statistically significant superiority of montelukast over salmeterol (relative risk 4.4, 95% CI 1.1; 17.4,  $p=0.037$ ). The fixed effects Peto summary estimate yielded identical conclusions (odds ratio 3.7, 95% CI 1.3; 10.5  $p=0.015$ ).

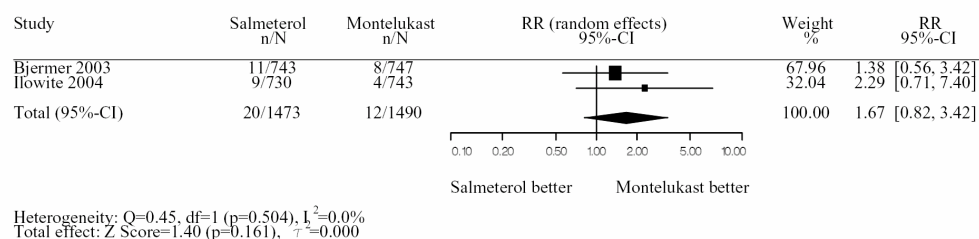
Fig. 2: Random effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – serious adverse cardiovascular clinical experiences (all randomized patients).



## Respiratory System

In terms of patients with serious adverse respiratory clinical experiences, montelukast was found to be numerically superior to salmeterol in both studies. The meta-analytical summary of these studies in Fig. 3 again shows numerical superiority of montelukast over salmeterol (relative risk 1.7, 95% CI 0.8; 3.4,  $p=0.161$ ). The combined sample had low power (19%) to actually detect such a difference (8.1 vs. 13.6 events per 1000) with 95% confidence.

Fig. 3: Random effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – serious adverse respiratory clinical experiences (all randomized patients).

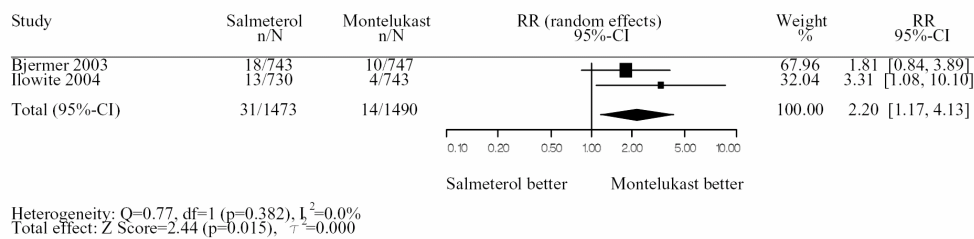


## Cardiovascular and Respiratory System

With regard to the number of patients with serious adverse cardiovascular or respiratory clinical experiences, the Ilowite et al. study found a statistically

significant advantage in the montelukast group ( $p=0.026$ ). In the Bjermer et al. study, a numerical advantage was found for patients on montelukast. The meta-analytical review of the study results in Fig. 4 shows statistically significant superiority of montelukast in comparison to salmeterol for combined cardiovascular and respiratory safety (relative risk 2.2, 95% CI 1.2; 4.1,  $p=0.015$ ).

Fig. 4: Random effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – serious adverse cardiovascular or respiratory clinical experiences (all randomized patients).





## Results - Asthma attacks (Efficacy)

The two studies in the following modified intention to treat analyses were absolutely homogeneous based on the  $I^2$  quantity ( $I^2=0\%$ ).

In the study by Bjermer et al., after 48 weeks of treatment 20.1% of the patients in the montelukast plus fluticasone combination group had an asthma attack compared to 19.1% in the salmeterol plus fluticasone group. The risk ratio (montelukast plus fluticasone/ salmeterol plus fluticasone) was 1.05 with a two-sided 95% CI of (0.86, 1.29). As the upper limit of the 95% CI was less than 1.33, the montelukast plus fluticasone combination was considered non-inferior to salmeterol plus fluticasone with respect to the patients who experienced asthma attacks.

In the study by Ilowite et al., after 48 weeks of treatment 20.0% of the patients in the montelukast plus fluticasone combination group had an asthma attack compared to 16.7% in the salmeterol plus fluticasone group. The risk ratio (montelukast plus fluticasone/ salmeterol plus fluticasone) was 1.20 with a two-sided 95% CI of (0.96, 1.49). As the upper limit of the 95% CI was above 1.33 and the lower limit of the 95% CI was below 1.00, the study was considered inconclusive in showing differences between the treatment groups.

A meta-analytical review of the intention-to-treat study results in Fig. 5 shows that after 48 weeks of treatment 20.1% of the patients in the montelukast plus fluticasone combination group had an asthma attack compared to 19.1% in the salmeterol plus fluticasone group. The risk ratio (montelukast plus fluticasone/ salmeterol plus fluticasone) was 1.12 with a two-sided 95% CI of (0.96, 1.30). As the upper limit of the 95% CI was less than 1.33, the montelukast plus fluticasone combination was non-inferior to salmeterol plus fluticasone with respect to the patients with asthma attacks and a pre-specified non-inferiority margin in modified intention to treat analyses.

Fig. 5: Random effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – asthma attacks (modified intention-to-treat analysis)

## Conclusions

Serious adverse clinical experiences, especially of the cardiovascular and/or respiratory system, were significantly more frequent during whole-year treatment with salmeterol 84-100 mcg/d plus fluticasone 200-220 mcg/d than with montelukast 10mg/d plus fluticasone 200-220 mcg/d. No differences in relative risks of serious clinical adverse effects between study groups were found at the 5% level in other organ systems (data not shown). Montelukast plus fluticasone was non-inferior to salmeterol plus fluticasone in modified intention-to-treat analyses with regard to preventing asthma attacks. These conclusions apply to patients randomized into the two studies (fixed effects) as well as to those patients comparable to them (random effects).

Conditions were ideal for a meta-analysis: The studies considered were identical or nearly identical in terms of their design, inclusion and exclusion criteria, the regimens investigated, the duration of treatment and the primary endpoint, including its effect measure and the non-inferiority limit. The modified intention to treat populations of the two studies were correspondingly homogeneous ( $I^2=0\%$ ).

The number needed to harm (48 weeks) for a serious clinical event was equal to 56 with a two-sided 95% CI of (26; 440). The data are therefore consistent with the interpretation that one in 56 chronic bronchial asthma patients on salmeterol plus fluticasone develops a serious adverse clinical experience within 48 weeks that would not have occurred with montelukast plus fluticasone.

Initiation of beta 2 agonist treatment increases heart rate and decreases potassium concentration, while continued use may increase the risk of adverse cardiovascular experiences<sup>5, 6</sup>. It could be through these effects of beta-adrenergic stimulation that beta 2 agonists induce ischemia, congestive heart failure, arrhythmias and sudden cardiac death<sup>4</sup>. In addition to increasing adverse cardiovascular experiences, beta 2 agonists may induce respiratory tolerance and increase the risk of asthma attacks. The results of the present systematic meta-analysis are consistent with these earlier findings.

It is concluded that in long-term randomized controlled clinical trials in asthmatic adults who are inadequately controlled on low doses of inhaled corticosteroids, montelukast plus fluticasone is superior to salmeterol plus fluticasone in terms of serious clinical adverse experiences while providing noninferior clinical control of asthma.

## References

1. Lipworth BJ. Antagonism of long-acting beta2-adrenoceptor agonism. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:231-45.
2. Baraniuk JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:704-10.
3. Krawiec ME, Jarjour NJ. Leukotriene receptor antagonists. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:399-410.
4. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs* 2005; 65:1595-610.
5. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125:2309-21.
6. Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2004; 21:405-14.
7. Serevent® (Salmeterolxinafoat) Fachinformation. GlaxoSmithKline. GmbH & Co. KG, 80700 Muenchen, Germany. April 2005.
8. Serevent® (salmeterol xinafoate) Prescribing Information. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, NC 27709. Month Year.
9. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *Bmj* 2003; 327:891.
10. Ilowite J, Webb R, Friedman B, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:641-8.
11. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1405-11.
12. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1862-8.
13. Lewis JA. Statistical principles for clinical trials (ICH E9): an introductory note on an international guideline. *Stat Med* 1999; 18:1903-42.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177-88.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003; 327:557-60.

16. Comprehensive Meta-Analysis software package. Version 1.0.23: Biostat, Inc, Englewood, NJ 07631, USA.
17. Oxman A. IV: Preparing and maintaining systematic reviews. In: Sackett D, Oxman A, eds. Cochrane Collaboration Handbook. Oxford: The Cochrane Collaboration, 1995.
18. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-71.

## Appendix 1 - Fixed effects

Fig. 6: Fixed effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – Serious adverse clinical experiences overall (all randomized patients).

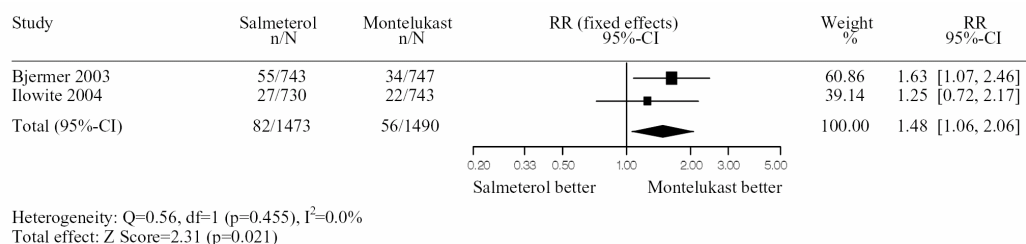


Fig. 7: Fixed effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – serious adverse cardiovascular clinical experiences (all randomized patients).

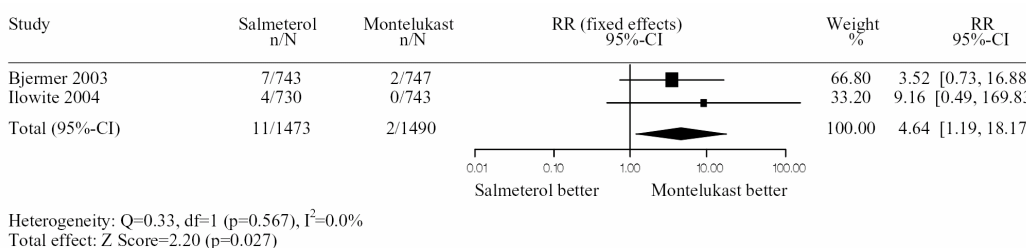


Fig. 8: Fixed effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – serious adverse respiratory clinical experiences (all randomized patients).

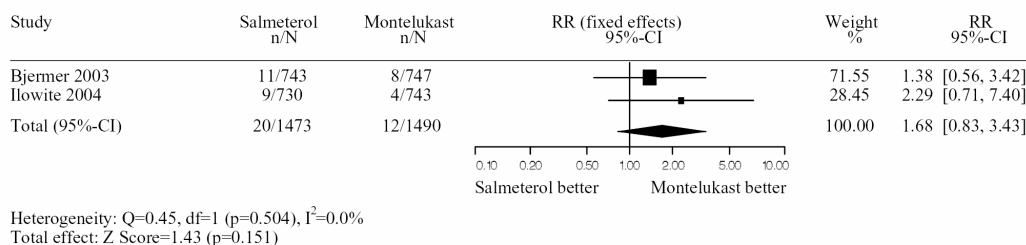
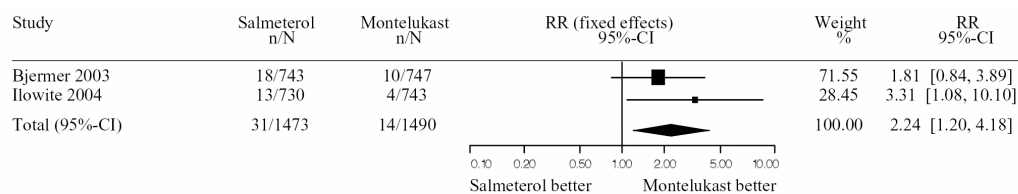
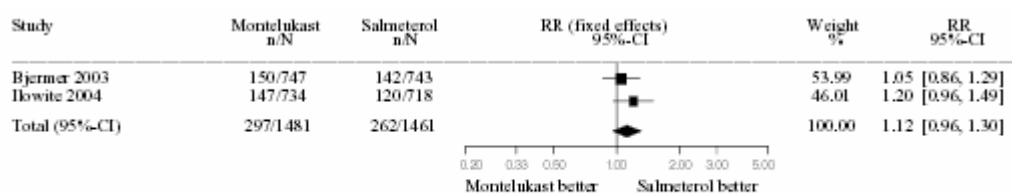


Fig. 9: Fixed effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – serious adverse cardiovascular or respiratory clinical experiences (all randomized patients).



Heterogeneity:  $Q=0.77$ ,  $df=1$  ( $p=0.382$ ),  $I^2=0.0\%$   
Total effect:  $Z$  Score=2.52 ( $p=0.012$ )

Fig. 10: Fixed effects meta-analysis of head-to-head long-term studies between montelukast plus fluticasone versus salmeterol plus fluticasone – asthma attacks (modified intention-to-treat analysis)



Heterogeneity:  $Q=0.74$ ,  $df=1$  ( $p=0.390$ ),  $I^2=0.0\%$   
Total effect:  $Z$  Score=1.47 ( $p=0.142$ )

# Anlage 8

Montelukast safety

## Summary of Clinical Safety Data

Montelukast is currently approved in numerous countries for the chronic treatment of asthma in adults aged 15 years and older (10-mg film-coated tablet), children aged 6 to 14 years (5-mg chewable tablet), children aged 2 to 5 years (4-mg chewable tablet), and children aged 6 months to 2 years (4-mg oral granules). Montelukast, at the same age-appropriate doses, is also approved for the relief of symptoms of seasonal allergic rhinitis in patients aged 2 years and older, and for the relief of symptoms of perennial allergic rhinitis in patients aged 6 months and older in many countries worldwide. From 31-Jul-1997 (market introduction) through 31-Oct-2005, approximately 5.1 billion 10-mg film-coated tablets (equivalent to approximately 13.9 million patient-years of treatment), 1.4 billion 5-mg chewable tablets (equivalent to approximately 3.8 million patient-years of treatment), and 560 million 4-mg chewable tablets/oral granules sachets (equivalent to approximately 1.5 million patient-years of treatment) have been distributed worldwide.

Placebo-Controlled Asthma Studies

As shown in adults and pediatric patients (aged as young as 6 months), the safety profile of montelukast in asthma studies was favorable and generally comparable to placebo in each age group studied [1; 2; 3; 4; 5]. Drug-related adverse experiences, serious adverse experiences, and discontinuations occurred at similar incidences between the montelukast and placebo treatment groups. Additionally, montelukast did not have any important effect on laboratory measures. Laboratory adverse experiences were infrequent and occurred at similar incidences between the montelukast and placebo treatment groups in each age group studied. Furthermore, montelukast had a similar tolerability profile across all baseline demographic categories within each age group studied.

Asthma Studies with Montelukast and Inhaled Corticosteroids

In 5 adult studies [1; 6; 7; 8; 9] comparing montelukast and inhaled corticosteroids, patients were randomized to receive montelukast, beclomethasone, or placebo [1; 6; 7]; montelukast or fluticasone [8]; or concomitant montelukast + budesonide or double-dose budesonide [9]. In these studies, all treatments were generally well tolerated with no clinically meaningful differences between/across treatment groups. Overall, the frequency of clinical and laboratory adverse experiences was generally similar between/across treatment groups.

Montelukast was also compared with ICS in pediatric patients. In a 12-month study, patients aged 6 to 14 years were randomized to receive montelukast or fluticasone. Although there were no clinically meaningful differences between treatments in the incidence of clinical or laboratory adverse experiences; final height was significantly lower ( $p=0.018$ ) in the fluticasone group [10]. Of note, there was one death in the montelukast treatment group due to gastroenteritis and dehydration which was considered to be not related to study drug [10]. In a 56-week study, the effects of montelukast, beclomethasone, and placebo on growth rate were evaluated in pediatric patients aged 6 to 8 years with mild asthma. Growth rates (expressed as least-squares [LS] mean [95% CI] in cm/year) in the montelukast (5.67 [5.46, 5.88]) and placebo (5.64 [5.42, 5.86])

15-Dec-2005





treatment groups were similar while the growth rate in the beclomethasone group (4.86 [4.64, 5.08]) was smaller than that seen with either montelukast or placebo. The differences in growth rates, expressed as least-squares (LS) mean (95% CI) in cm/year, for montelukast minus placebo, beclomethasone minus placebo, and montelukast minus beclomethasone treatment groups were 0.03 (-0.26, 0.31), -0.78 (-1.06, -0.49); and 0.81 (0.53, 1.09), respectively [11].

#### Asthma Studies with Montelukast and Long-Acting $\beta$ -Agonists

Montelukast was generally well tolerated in the adult salmeterol comparison studies [12; 13; 14; 15]. In the IMPACT [12] and SMART [13] studies, all patients received fluticasone and were randomized to receive concomitant montelukast or concomitant salmeterol. In IMPACT [12], although both montelukast + salmeterol and fluticasone + salmeterol were generally well tolerated, patients who received fluticasone + salmeterol had significantly higher incidences of drug-related ( $p=0.01$ ) and serious ( $p=0.022$ ) clinical adverse experiences. Additionally, one patient, who received salmeterol + fluticasone, died from a severe asthma attack that was determined by the investigator to be possibly related to study therapy [12]. In SMART, there were no clinically meaningful differences between treatment groups with regard to clinical adverse experiences [13]. Overall, the incidence of laboratory adverse experiences was comparable between treatment groups in both studies.

Montelukast and salmeterol were also compared in two studies of exercise-induced bronchoconstriction (EIB) [14; 15]. In these studies, patients with asthma and documented EIB were randomized to receive either montelukast or salmeterol for 8 weeks. Although there were no clinically meaningful differences between treatment groups in the incidence of clinical or laboratory adverse experiences, one patient who received salmeterol died due to an asthma exacerbation that the investigator determined was not related to study therapy [15].

#### Allergic Rhinitis Studies with Montelukast and Antihistamines

Montelukast was generally well tolerated in adult studies of seasonal allergic rhinitis [16; 17]. In these studies, the safety profile of montelukast was favorable and generally comparable to placebo. The safety profile of the active control (loratadine) was also favorable and generally comparable to placebo. There were no clinically important differences between/across treatment groups or within/across studies in the incidence of clinical or laboratory adverse experiences.

#### Asthma Studies with Montelukast and Cromolyn

In 2 open-label crossover studies in patients aged 6 to 11 years, preference for, and satisfaction and adherence with montelukast or cromolyn therapy was evaluated by both parents and patients. In both studies, montelukast and cromolyn were generally well tolerated with no clinically meaningful differences between treatments in the incidence of adverse experiences [18; 19].

### Long-Term Treatment of Asthma with Montelukast

Montelukast has also been well tolerated during long-term treatment in asthma clinical studies (approximately 4 years for adults and adolescents aged 15 years and older, 1.8 years for patients aged 6 to 14 years, and 1 year for patients aged 2 to 5 years) [20; 21], regardless of gender, age, or race. No dose-related adverse experiences were observed in adult patients treated for several months with daily doses as high as 200 mg [21; 22].

### Summary

Montelukast has demonstrated efficacy in adults and pediatric patients in the treatment of asthma and allergic rhinitis. Most importantly, montelukast has a broad therapeutic index and a favorable tolerability profile [11]. Montelukast is currently a medication available to physicians for use in patients with symptomatic asthma as young as age 6 months, for seasonal allergic rhinitis in patients as young as age 2 years, and for perennial allergic rhinitis in patients as young as age 6 months in many countries.

Overall, the safety profile of montelukast remains favorable.

List of References

1. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Piñeiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(6):487-95.
2. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
3. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double blind trial. *JAMA* 1998;279(15):1181-6.
4. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):1-10.
5. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005;21(6):971-9.
6. Baumgartner RA, Martinez G, Edelman JM, Rodriguez Gomez GG, Bernstein M, Bird S. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur Respir J* 2003;21:123-8.
7. Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, Van Bavel J, Skalky CS, Ghannam AF, et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6):847-54.
8. Bousquet J, Menten J, Tozzi CA, Polos PG. Oral montelukast sodium versus inhaled fluticasone propionate in adults with mild persistent asthma. *Journal of Applied Research* 2005;5(3):402-14.
9. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
10. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: The MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116(2):360-9.
11. USA Package Circular: SINGULAIR® (Montelukast Sodium) tablets, chewable tablets and oral granules: November 2005.
12. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891-5.
13. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a

15-Dec-2005



- randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:641-8.
14. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547-53.
  15. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Intern Med* 2000;132(2):97-104.
  16. Chervinsky P, Philip G, Malice M-P, Bardelas J, Nayak A, Marchal J-L, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:367-73.
  17. van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice M-P, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:214-22.
  18. Volovitz B, Dueñas-Meza E, Chmielewska-Szewczyk DA, Kosa L, Astafieva NG, Villaran C, et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. *Curr Ther Res* 2000;61(7):490-506.
  19. Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, Estojak J, Bird SR, Hustad CM, et al. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. *J Asthma* 2003;40(5):475-85.
  20. Bisgaard H, Franchi LM, Maspero JF, Sienna-Monge J, Keklikian E, Soto M, et al. Long-term safety of montelukast in 2- to 5-year old children with asthma [Abstract]. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl 31):307s.
  21. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged greater or equal to 6 years. *Clinical & Experimental Allergy* 2001;31(1):77-87.
  22. Noonan GP, Williams B, Angner R, Lu S, Knorr B, Reiss TF. Use of oral montelukast in the treatment of asthma. *Comp Ther* 2001;27(2):148-55.

15-Dec-2005



# Anlage 9

(Sorichter) Exercise-Induced Asthma

**- Gutachten -**

Belastungsasthma unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung von Leukotrienen für die Pathophysiologie und dem Stellenwert von Montelukast in der Therapie von Belastungsasthma

**von :**

**Prof. Dr. med. Stephan Sorichter  
Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie, Sportmedizin, Allergologie  
Bleichestr. 11  
79102 Freiburg**

## Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrundinformation .....	3
1.1	Asthmadefinition und Pathophysiologie im Allgemeinen.....	3
1.2	Pathophysiologie des Asthma bronchiale unter besonderer Berücksichtigung der Cysteinylleukotriene (CysLT).....	3
1.3	Betroffene Bevölkerungsgruppen .....	5
1.4	Pathophysiologie und Definition der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion (Belastungsasthma).....	5
2	Therapeutische Einsatzmöglichkeiten von LTRA (allgemein).....	7
2.1	Patientenrelevante Therapieziele .....	7
2.2	Ziel der Untersuchung für das IQWiG .....	7
2.3	Einschlusskriterien für Studien.....	7
2.3.1	Population .....	7
2.3.2	Asthmaschweregrade.....	8
2.3.3	Interventionen und Vergleichsbehandlungen .....	8
2.3.4	Zielgrößen .....	8
2.3.5	Studientypen .....	9
2.3.6	Sonstige Studiencharakteristika .....	9
2.4	Einschlusskriterien: systematisch .....	10
2.5	Ausschlusskriterien .....	10
3	Studienergebnisse.....	11
3.1	Indikation Singulair® .....	11
3.2	Montelukast bei Belastungsasthma .....	11
3.2.1	Montelukast in der Therapie von Kindern .....	11
3.2.2	Belastungsasthmatherapie bei erwachsenen Asthmatikern mit Montelukast.....	12
3.2.3	Montelukasttherapie bei Spitzensportlern.....	13
3.2.4	Weitere klinisch relevante Studien zu Montelukast.....	13
4	Zusammenfassung .....	15
5	Literaturverzeichnis .....	16

# 1 Hintergrundinformation

## 1.1 Asthmadefinition und Pathophysiologie im Allgemeinen

Asthma bronchiale stellt eine reversible obstruktive Ventilationsstörung mit Enge der Atemwege und anfallsweiser Atemnot infolge von Bronchospasmus, Schleimhautödem und Hypersekretion eines zähen Schleims dar [1].

Die Definition von Asthma ist deskriptiv und beschreibt paroxysmale oder persistierende Symptome wie Dyspnoe, Brustenge, pfeifende Atemgeräusche, vermehrte Sputumproduktion und Husten, einhergehend mit variabler Flussverminderung sowie bronchialer Hyperreagibilität (BHR) auf endogene und/oder exogene Reize. Ursächlich für das Asthma bronchiale werden Entzündungsreaktionen angesehen und als die Schlüsselfaktoren beim persistierenden Asthma mit dadurch mittelfristig induzierten Umbau der Atemwege diskutiert [2]. Exogen allergisches Asthma ruft durch Allergene (Stäube, Pollen, Tierhaare...) eine IgE-vermittelte allergische Sofortreaktion hervor und tritt meist schon im Kindes- und Jugendalter auf. Endogenes Asthma wird häufiger bei Erwachsenen beobachtet und wird durch Infekte, Belastung, Medikamente oder chemische Stoffe hervorgerufen [1].

## 1.2 Pathophysiologie des Asthma bronchiale unter besonderer Berücksichtigung der Cysteinylleukotriene (CysLT)

Beim Asthma bronchiale nimmt die Pathophysiologie ihren Ausgangspunkt in der Infiltration des Bronchialgewebes durch Entzündungszellen (eosinophile und neutrophile Granulozyten, Mastzellen und T-Helferzellen). Histologische Untersuchungen an Patienten, die an Asthma verstorben waren, zeigten, dass vor allem eine Hypertrophie der glatten Muskulatur, eine Hyperplasie der Schleimhaut und Blutgefäße, Ödeme der Schleimhaut mit Oberflächenepithelerosion, eine Verdickung der Basalmembran und vorwiegend eosinophile Infiltrate in der Bronchialwand vorlagen. [3].

Die an der Entzündungsreaktion beteiligten Immunzellen produzieren unter dem Einfluss von  $\text{TNF-}\alpha$ , Interleukin-4 (=IL), IL-5, IL-6 und IL-13 zahlreiche Entzündungsmediatoren, u. a. die über die 5-Lipoxygenase aus Arachnidonsäure synthetisierten Cysteinylleukotriene (CysLT:  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$ , und  $\text{LTE}_4$ ) [3]. Diese haben sich als klinisch sehr relevante Botenstoffe erwiesen und tragen sowohl zur Bronchokonstriktion als auch zur bronchialen Entzündung bei [4]; sie stimulieren die Produktion von Bronchialsekret bei erhöhter Gefäßpermeabilität, was wiederum zur Unterhaltung des Schleimhautödems beiträgt, und führen gleichzeitig zur Verminderung der Zilienaktivität des Flimmerepithels [5] [3]. Im Tiermodell induzierte die intrabronchiale Gabe von CysLT  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$ ,  $\text{LTE}_4$  und  $\text{LTB}_4$  eine verstärkte IL-13 bedingte ( $1 \mu\text{g/d}$  für 3 Tage) ausgeprägte BHR, Chemotaxis, Fibroblastenwachstum und Sekretproduktion. CysLT induzierte somit den Umbau des Gewebeendothels und der Kollagenablagerung; dies zeigt wiederum den zentralen Stellenwert der CysLT bei den IL-13 vermittelten Entzündungs- und Umbauprozessen [6]. Durch die chemotaktische Wirkung auf eosinophile Granulozyten, Plättchen und polymorphkernige Zellen erhalten die CysLT zusätzlich



die chronische Eosinophilie, die für die Entstehung des Krankheitsbildes Asthma entscheidend ist [7] [8]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass CysLT in vitro die Apoptose von Eosinophilen hemmt. Diese Lebensverlängerung konnte durch den Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast verhindert werden [9]. Wie die Mastzellen für die Frühphase des exogenen Asthmas charakteristisch sind, so haben die eosinophilen Granulozyten eine bedeutende Rolle in der Entzündungsphase des Asthma bronchiale [3] und stellen somit ein lohnendes Zielobjekt für die medikamentöse Therapie dar.

Neben dem akuten Krankheitsbild des Asthma bronchiale, führt langbestehendes Asthma bronchiale zu Remodellingvorgängen innerhalb des Bronchialsystems, was den fortlaufenden Krankheitsprozess zusätzlich unterhält und morphologisch fixiert (s.o.). Die Hypertrophie der Schleimhaut und glatten Wandmuskulatur der Atemwege führt klinisch zu einer weiteren Einengung der Atemwege und verschlechtert somit die Ausgangslage für weitere Therapien. Neue Studien zeigen in Tiermodellen, dass CysLT eine wichtige Rolle in diesen Umbauvorgängen spielt und den Motor für weitere Umbauvorgänge und die Hypertrophie der glatten Muskulatur darstellt. [10] [11].

Neben diesen klaren pathophysiologischen Aussagen ist die klinische Wirksamkeit von Montelukast bei Asthmatikern in zwei großen Multicenterstudien nachgewiesen worden.

Die COMPACT-Studie (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy) [12] zeigte in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Parallel-Gruppen-Multicenter-Studie bei einer Studiengröße von 889 Patienten (Alter 15-75 Jahre), welche durch eine Budesonid-Monotherapie (800 µg/d) nicht symptomfrei waren, dass die Wirkung von 800 µg Budesonid in Kombination mit 10 mg Montelukast über 16 Wochen hinweg der Verdopplung der Budesonid-Dosis auf 1600 µg entspricht, dem gegenüber aber die Wirkung schneller einsetzt. Dies zeigte sich vor allem an der morgendlichen peak expiratory flow rate (PEF), welche sich in der Montelukastgruppe signifikant schneller verbesserte (20,1 vs. 9,6 l/min innerhalb von 3 Tagen,  $p < 0,001$ ). Durch das Add-On von Montelukast konnte zusätzlich die Steroiddosis im Mittel um 47 %, bei der Plazebogruppe um 30 % verringert werden ( $p = 0,046$ ).

In der CASIOPEA-Studie (Capacidad de Singulair Oral en la Prevenciones de Exacerbaciones Astmaticas) [13] wurde in einer plazebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Multicenter-Langzeitstudie ( $n = 639$ , Alter 18-70 Jahre) für die Kombination von Montelukast (10 mg/d) mit inhalativen Corticosteroiden (Budesonid 400-1600 µg/d) eine Reduktion der Zahl der Exazerbationen (um 35%, d.h.  $p = 0,03$ ), des nächtlichen Erwachens ( $p < 0,05$ ) und der Gebrauch von  $\beta_2$ -Mimetika, sowie eine Zunahme an symptomfreien Tagen (um 56%, d.h.  $p = 0,01$ ) und ein verbessertes Ansprechen auf  $\beta_2$ -Mimetika ( $p < 0,05$ ) in der Notfallsituation gegenüber Placebo nachgewiesen. Dies ist im Hinblick auf die Bewertung von Montelukast zum Belastungsasthma von Bedeutung, wie in den folgenden Ausführungen dargestellt wird.

### **1.3 Betroffene Bevölkerungsgruppen**

Belastungsasthma stellt eine klinische Entität dar, die sich in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen wieder findet. Körperliche Anstrengungen wie Fußball, Wettlauf etc lösen bei bis zu 80% aller Kinder mit Asthma eine akute Bronchokonstriktion aus, wobei bei bis zu einem Drittel dieser Gruppe nach der Anstrengung Spätreaktionen der Bronchien beobachtet werden können [14]. Die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion stellt damit bei Kindern und Jugendlichen einen erheblichen Teilaspekt der Atemwegserkrankung dar.

Körperliche Belastung kann bei jedem Asthmapatienten zu einer akuten Bronchokonstriktion führen; bei manchen Patienten ist sie auch der einzige Triggerfaktor. Beobachtet man dies bei Patienten ohne vorbestehendes Asthma über einen längeren Zeitraum, kann dies als Risikofaktor zur Entwicklung eines Asthma bronchiale mit belastungsunabhängigen Symptomen gewertet werden [3].

Besonders betroffen vom Belastungsasthma sind Leistungssportler, die durch die starke Erhöhung des Atemminutenvolumens und der Exposition zu bisweilen extremen klimatischen Faktoren (Wintersport) gemäß den Triggerfaktoren (s.u.) prädisponiert sind.

Der Unterschied bei dem Belastungsasthma der verschiedenen Gruppen liegt vor allem darin, dass Kinder und Asthmatiker kaum Kontrolle über die Symptome erlangen, da sie im Alltag recht unvermittelt auftreten (beim Spielen der Kinder, beim raschen Treppensteigen oder Radfahren). Hier ist ein dauerhafter Schutz vonnöten, damit die Lebensqualität nicht weiter eingeschränkt ist und der Alltag ohne Einschränkungen gemeistert werden kann. Sportler hingegen planen ihre Aktivitäten im Voraus und können somit leichter auf das Belastungsasthma Einfluss nehmen als die anderen Gruppen.

### **1.4 Pathophysiologie und Definition der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion (Belastungsasthma)**

Körperliche Arbeit bewirkt über den erhöhten Sauerstoffbedarf der beanspruchten Muskulatur eine erhöhte Ventilation. Diese erhöhte Ventilation kann, insbesondere bei raschem Atmungsanstieg und beeinflusst von zusätzlichen Faktoren wie z. B. Lufttemperatur und -feuchtigkeit, bei einer hyperreagiblen Bronchialschleimhaut unter anderem zu einem Wasserverlust mit einem Anstieg der Osmolarität des Bronchialsekrets führen. Diese erhöhte Osmolarität bewirkt eine Ausschüttung von Histamin und insbesondere der CysLT, die wiederum eine akute Bronchokonstriktion verursachen können [15]. Die ursächliche bronchiale Hyperreagibilität besteht auch hier auf dem Boden einer entzündlich veränderten Bronchialschleimhaut [16] [17]. Diese kann auf dem Boden eines Asthma bronchiale bestehen oder sich z. B. bei Leistungssportlern auf Grund der starken ventilatorischen Beanspruchung [18] mit Einwirkung von inhalierten Stoffen (z.B. Chlorgas beim Schwimmen) und Klimafaktoren (Kälte, trockene Luft) entwickeln [19] [20] [21].

So ist es nicht verwunderlich, dass gerade im Hochleistungssport bei bestimmten Sportarten eine erhöhte Prävalenz der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion

gefunden wird. Während allerdings beim Belastungsasthma des Hochleistungssportlers oft Beschwerden nur bei hoher Belastungsintensität auftreten, kann die anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion bei Patienten mit Asthma bronchiale schon bei wesentlich geringeren körperlichen Belastungen auftreten und spiegelt oft die Qualität der Entzündungskontrolle wieder. Dies zeigt sich auch darin, dass eine reine bronchodilatative Therapie auf Dauer eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion nicht zu verhindern vermag [22] [23].

Gemäß der Zulassung von Montelukast wird Belastungsasthma definiert als asthmatische Erkrankung, deren überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt. Diese Definition umschließt beide Entitäten der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion; die der ansonsten normal-gesunden Sportler und der an Asthma Erkrankten, welche durch körperliche Belastung einen Triggerimpuls erhalten. (s.o.)

Dies erscheint dem Gutachter bezüglich einer Beurteilung zu ungenau, da sich die anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion bei sehr verschiedenen Patientenkollektiven zeigt, die sich in der zugrunde liegenden Pathogenese deutlich unterscheiden. Daher soll im Folgenden getrennt auf Studien eingegangen werden, welche direkt das Auftreten und die Behandlung des Belastungsasthmas beim Sportler, das Belastungsasthma des moderaten Asthmatikers und die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion des Kindes im Bezug auf Montelukast untersuchten.

## **2 Therapeutische Einsatzmöglichkeiten von LTRA (allgemein)**

Aufgrund ihres anti-inflammatorischen Wirkprofils ist der Einsatz von Anti-Leukotrienen nicht nur in Kombination mit Steroiden, sondern auch als Basistherapeutikum denkbar.

Montelukast ist der derzeit einzige in Deutschland zugelassene und verfügbare LTRA. Die Nutzenbewertung der LTRA wird sich deshalb auf Montelukast in den zugelassenen Indikationen vor allem als alleinige Therapie zur Prophylaxe der Symptome eines Belastungsasthmas hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele beschränken (siehe Berichtsplan A05/14 Montelukast).

### **2.1 *Patientenrelevante Therapieziele***

- Erhalt der Fähigkeit zur Teilnahme am Alltags- und Berufsleben bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate
- Vermeidung schwerer Exazerbationen
- Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomverringern
- Protektion vor belastungsinduzierter Bronchokonstriktion

### **2.2 *Ziel der Untersuchung für das IQWiG***

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie der Verfügbarkeit und des Zulassungsstatus der LTRA in Deutschland. Im Besonderen soll in dieser Arbeit auf den Effekt von Montelukast beim belastungsabhängigen Asthma eingegangen werden.

Ziele der vorliegenden Untersuchung ist daher primär die vergleichende Nutzenbewertung einer Monotherapie mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Belastungsasthma (siehe Berichtsplan A05/14 Montelukast).

### **2.3 *Einschlusskriterien für Studien***

#### **2.3.1 *Population***

Aufgrund der Epidemiologie von Asthma bronchiale und dem Zulassungsstatus von Montelukast sollen Erwachsene, Jugendliche und Kinder einbezogen werden.

### 2.3.2 Asthmaschweregrade

Gemäß Zulassung wird Belastungsasthma definiert als asthmatische Erkrankung, deren überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

### 2.3.3 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Für die Indikation Belastungsasthma wird Montelukast als Monotherapie untersucht. Als Vergleich wird die Behandlung mit einer anderen Therapie oder Placebo herangezogen (siehe Berichtsplan A05/14 Montelukast). In einem gesonderten Abschnitt wird auf weitere relevante Studien hingewiesen, welche nicht in das oben genannte Protokoll passen, aber für eine Wirksamkeitsbeurteilung bedeutend sind.

### 2.3.4 Zielgrößen

Als Zielgrößen werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Ziele ermöglichen (siehe Berichtsplan A05/14 Montelukast):

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome
- Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Reduktion von Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Reduktion der Häufigkeit und/oder Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der asthmabedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität

Zusätzlich halte ich als Zielgröße die

- Protektion vor belastungsinduzierter Bronchokonstriktion

mit der Zielgröße  $FEV_1$  für maßgeblich in Bezug auf die belastungsabhängige Bronchokonstriktion im Sinne eines patientenrelevanten Endpunktes.

Bei der belastungsabhängigen Bronchokonstriktion besteht eine Hyperreagibilität gegenüber dem spezifischen Reiz der körperlichen Belastung, welche sich im Sinne einer akuten bronchialen Obstruktion darstellt und lungenfunktionell sichern lässt [24]. Die oben genannten Zielgrößen sind in Rahmen von Studien mitunter schwer zu erheben und unterliegen subjektiver Schwankungen. Da es sich um eine akute Bronchokonstriktion handelt, muss daher ein geeigneter objektiver, die akute Bronchokonstriktion beschreibender, Parameter verwendet werden. In der Messung der Lungenfunktion hat sich international die Messung der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) als einfach zu messender und hoch sensitiver Parameter von Ventilationsstörungen etabliert.

Neue Studien zeigen deutlich auf, dass die belastungsabhängige BHR ab einem 10%igen Abfall der  $FEV_1$  als klinisch relevant eingestuft wird. Die prozentuale Einschätzung bezüglich des  $FEV_1$ -Abfalls variiert allerdings je nach eingesetztem Provokationstest zwischen 10 und 20 %. Besondere Bedeutung hat die

belastungsabhängige BHR im Spitzensport sowohl im Sinne der Leistungsfähigkeit als auch im Sinne eines möglichen Dopings durch die verwendeten Medikamente. Das internationale olympische Komitee hat daher seit den Winterspielen 2002 in Salt Lake City ein ausführliches Regelwerk zur Beurteilung einer belastungsabhängigen BHR entworfen und für die Olympischen Winterspiele 2006 in Turin aktualisiert [25]. Neben der Besprechung der verschiedenen Provokationsmethoden wie z.B. dem eukapnischen Hyperventilationsmanöver (EHM) [26] [27] samt Evaluation der Rahmenbedingungen anhand der aktuellen Literatur [28], gilt auch hier die ermittelte FEV<sub>1</sub> als Standard [29] [30]. Auch bei Kindern ist die FEV<sub>1</sub> der Standardmarker für ein hyperreagibles Bronchialsystem und kann leicht mittels eines 3 minütigen Belastungstest zum Screening für Belastungsasthma verwendet werden [31] [32]. Ergänzend kann auch die Fläche bezogen auf die FEV<sub>1</sub>-Abnahme über der Zeit (AUC) bzw. die Wiedererholungszeit nach Provokation hinzugezogen werden. Aufgrund dieser Daten erscheint es erforderlich die FEV<sub>1</sub> als den geeigneten Parameter zum Nachweis des Schutzes vor belastungsabhängigen Asthmaanfällen zu betrachten. Im Weiteren wird detailliert über die Veränderungen dieses Parameters durch Montelukast eingegangen werden.

### **2.3.5 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 den Bericht werden deshalb vor allem RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Bedeutende oder richtungsweisende Studien anderen Typus wurden ergänzend bewertet, da auch RCTs nicht unbedingt eine zuverlässige Quelle für den erfolgreichen Transfer von klinischem Wissen in die real-life-Situation darstellen. Dies konnte eine Studie von Herland et al aufzeigen [33], die die Population von Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung (Asthma und/oder COPD), welche an klinischen Studien teilnahm, im Gegensatz zu Patienten mit gleicher Erkrankung in Allgemeinarztpraxen im Bezug auf die Übereinstimmung der klinischen Kriterien untersuchte, wobei sich eine Selektionierung und eine geringe klinische Überlappung (< 6 %) mit den Patientengut der Allgemeinarztpraxis aufzeigte. Insbesondere für das Kriterium der BHR scheint damit die Aussagekraft von RCTs eingeschränkt, weswegen ich mir erlaube auch andere Studien für die Bewertung mit in Betracht zu ziehen. Diese Studien werden gesondert aufgeführt und gekennzeichnet. Gerade bei Belastungsasthma, welches im täglichen Leben im Auftreten bisweilen starken Schwankungen unterliegt und eindeutig situationsbedingt ist, stellt sich die Frage, ob RCTs die zulässige Methodik der Wahl ist.

### **2.3.6 Sonstige Studiencharakteristika**

In der Bearbeitung der Fragestellung zu Belastungsasthma gehen aufgrund eines differnten primären Therapieziels, namentlich der Prävention der Akutsymptomatik bei Belastung, auch Studien mit kürzerer Laufzeit ein.

## **2.4 *Einschlusskriterien: systematisch***

### **Indikation: Belastungsasthma**

#### Intervention und Gleichbehandlung

- Gabe von Montelukast als Monotherapie im Vergleich zu Placebo oder einer anderen antiasthmatischen medikamentösen Therapie

#### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

- keine Einschränkung

#### Studiendesign

- RCT

#### Publikationssprache

- Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch

(siehe Berichtsplan A05/14 Montelukast)

## **2.5 *Ausschlusskriterien***

- Doppelpublikationen, sofern diese nicht zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studien liefern
- Studien, die keine aus den unter „Zielgrößen“ genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
- Publikationen, die nur als Abstract zur Verfügung stehen

(siehe Berichtsplan A05/14 Montelukast)

### 3 Studienergebnisse

In der Prävention und Therapie von Belastungsasthma konnte sich Montelukast gegenüber anderen Wirkstoffen, wie zum Beispiel  $\beta_2$ -Mimetika, abheben. Es gibt deutliche Hinweise, dass die Benutzung von Montelukast bei Kindern und Erwachsenen die Zahl der belastungsinduzierten Asthmaanfälle durch präventive Gabe im Vergleich zu  $\beta_2$ -Mimetika deutlich verringert [34] [35], die Ansprechbarkeit auf kurzwirksame  $\beta_2$ -Mimetika in der Akutsituation eines Asthmaanfalls verstärkt [23], sowie FEV<sub>1</sub> dauerhaft im Vergleich zu  $\beta_2$ -Mimetika verbessert [36]. Dies zeigt auf, dass die Benutzung von Montelukast im Bezug auf das belastungsinduzierte Asthma nicht nur akut-präventiv vor der Belastung vor Asthmaanfällen schützt und die Symptome verringert, sondern auch, dass durch eine Dauermedikamentation ein bronchoprotektiver Effekt eintritt, der sich in einem signifikant verbesserten FEV<sub>1</sub> widerspiegelt und einen Schutz vor weiteren Symptomen der bronchialen Hyperreagibilität bietet.

Vor allem auch im Bezug auf das Nebenwirkungsprofil zeigen sich deutliche Unterschiede. Die oft auftretende Tachyphylaxie durch  $\beta_2$ -Mimetika in der Bedarfsmedikamentation bei Belastungsasthma [4] kann bei Montelukast nicht beobachtet werden [36]. Lokale Nebenwirkungen wie die orale Candidiasis und Heiserkeit, die bei der inhalativen Steroidtherapie auftreten können, sind unter Montelukast gegenüber Placebo nicht gehäuft beschrieben (Beipackzettel).

#### 3.1 Indikation Singulair®

SINGULAIR® ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen Asthma leiden, das mit einem inhalierbaren Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die SINGULAIR® 10 mg bei Asthma angezeigt ist, können SINGULAIR® 10 mg Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann SINGULAIR® zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt [siehe Herstellerangaben].

#### 3.2 Montelukast bei Belastungsasthma

Im Folgenden soll auf einzelne Studien zur Montelukasttherapie bei belastungsabhängigem Asthma näher eingegangen werden:

##### 3.2.1 Montelukast in der Therapie von Kindern

Kim et al [34] untersuchten 64 Kinder (Alter 8-14 Jahre) mit mildem Asthma in einer randomisierten plazebokontrollierten Crossoverstudie. Die Kinder im Therapiearm der Studie bekamen für 8 Wochen 5mg Montelukast abendlich. Vor jeder Messung



wurde die Medikation für 48 Stunden abgesetzt. Nach dem Therapieintervall zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Asthma-Score, des Abfalls von FEV<sub>1</sub> unter Belastung und der Erholungszeit in der Therapiegruppe (jeweils  $p < 0,01$ ). Der Langzeiteffekt von Montelukast wurde im Crossover-Teil der Studie aufgezeigt. Hier verbesserte sich die Gruppe unter weiterer Montelukasttherapie weiterhin, aber auch die Gruppe mit vorangegangener Montelukasttherapie und weiterer Placebo-Therapie konnte noch eine signifikante Verbesserung gegenüber der reinen Placebogruppe aufzeigen ( $P < 0,05$ ).

Diese Studie wurde im IQWiG-Vorbericht nicht in die Bewertung aufgenommen, da sie keine geeignete Zielgröße aufweist. Wie oben schon erwähnt stellt aber gerade die FEV<sub>1</sub> der geeignete Parameter vor allem bei Kindern zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei Belastungsasthma dar. Ebenfalls wurde in dieser Studie der Asthma-Score beurteilt, welcher patientenrelevante Endpunkte abfragt.

Wie auch im Vorbericht des IQWiG-Instituts zu Montelukast enthalten, zeigt die doppelblinde, plazebokontrollierte Crossover-Multicenter-Studie von Kemp et al [35] an Kindern und Jugendlichen (Alter 6-14 Jahre,  $n=27$ ), dass Montelukast bereits nach zweitägiger Gabe (5 mg/d) die Abnahme der FEV<sub>1</sub> unter Belastung signifikant verringert ( $p = 0,009$ ), die Erholungszeit von FEV<sub>1</sub> nach der Anstrengung deutlich verkürzt und die Zeitdauer des Abfalls der FEV<sub>1</sub>, gemessen an einem 60 min Intervall, durch Montelukast deutlich verkürzt ( $p = 0,13$ ).

Tancredi et al zeigten in ihrer Studie [31] zur Evaluation von Belastungsasthma bei Kindern, dass vor allem ein 3-minütiger Gehstest mit begleitender lungenfunktioneller Untersuchung zuverlässig Belastungsasthma anzeigt. Die habituellen Unterschiede in der Lungenfunktion und physischen Aktivitäten der Kinder bewirkten dabei keine Unterschiede. Somit zeigen die Studien von Kim et al und Kemp et al anhand der Veränderungen der FEV<sub>1</sub>, dass Montelukast das geeignete Medikament zur Prävention von unerwünschten Ereignissen bei kindlicher körperlicher Aktivität ist und geeigneten Schutz bietet.

### **3.2.2 Belastungsasthmatherapie bei erwachsenen Asthmatikern mit Montelukast**

Neben den Studien von Bronsky et al 1997 [37], Leff et al 1998 [38], Villaran et al 1999 [22] und Steinshamn 2002 [39] die im IQWiG-Vorbericht bezüglich der Wirksamkeit von Montelukast positiv beurteilt wurden, möchte ich im Folgenden exemplarisch die Studien von Edelman et al 2000 [36] und Steinshamn 2004 [23] besprechen.

Edelman et al [36] zeigen in einer 8-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie ( $n=191$ , Alter 15-45 Jahre), dass die Gabe von Montelukast (10 mg/d) gegenüber Salmeterol (2 x 50 µg/d) eine positive Wirkung auf die längerfristige Prophylaxe von belastungsabhängigem Asthma hat. Die Salmeterolgruppe zeigte nach 8 Wochen einen signifikant stärkeren Abfall der FEV<sub>1</sub> unter die Marke von 20 % (54 %) gegenüber der Montelukastgruppe (33 %). Ebenso benötigten weniger Patienten der Montelukastgruppe (26%) zusätzliche Notfall-β<sub>2</sub>-Mimetika als in der Salmeterolgruppe (40%,  $P = 0,044$ ).

Steinshamn et al [23] konnten in einer doppelblinden double-dummy Crossoverstudie (n= 18, Alter 18-35 Jahre) den Befund der besseren Ansprechrate auf kurzwirksame  $\beta_2$ -Mimetika nach belastungsinduzierter Bronchokonstriktion unter Montelukast im Vergleich zu Salmeterol, wie schon von Edelman et al [36] belegt, erneut aufzeigen. In dieser Studie war der maximale Abfall der FEV<sub>1</sub> in der Salmeterolgruppe signifikant größer (16,2 %) im Vergleich zur Montelukastgruppe (10 %).

Neben dem klinisch gut nachvollziehbaren Parameter der FEV<sub>1</sub> zeigen Edelman et al und Steinshamn et al hier vor allem auch auf, dass durch Montelukast immer noch eine weitere therapeutische Interventionsmöglichkeit durch  $\beta_2$ -Mimetika erhalten bleibt und in Notfallsituationen somit besser interveniert werden kann, als durch eine alleinige Therapie von Belastungsasthma durch  $\beta_2$ -Mimetika. Dies bestätigt die Studienergebnisse von Villaran, der in einer Untersuchung bei 197 Patienten mit milden Asthma eine Toleranzentwicklung gegenüber Salmeterol bzgl. der BHR in der Langzeittherapie beobachten konnte [22] sowie von Storms et al [40], worauf im Abschnitt 3.2.4 genauer eingegangen wird.

### 3.2.3 Montelukasttherapie bei Spitzensportlern

Untersuchungen an Spitzensportlern stellen die wissenschaftlichen Leiter oft vor deutlich größere logistische Probleme wenn eine hohe interindividuelle Vergleichbarkeit der Probanden gefordert ist. Daher gibt es nur sehr wenige Untersuchungen mit einer höheren Probandenanzahl und erfordert daher die Beurteilung auch kleinerer Studien bzgl. der Fragestellung.

Rundell et al [20] untersuchten in Spitzensportlern (n = 11, Durchschnittsalter 22,8 Jahre) in einer randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Crossoverstudie die Wirksamkeit von Montelukast (10 mg Einmalgabe 6 Stunden vor dem jeweiligen Test) auf die Lungenfunktion nach Provokation mittels isokapnischer Hyperventilation und Belastungstest unter Kaltluftbedingungen (- 3° C). Hierbei zeigte sich für Montelukast eine jeweils signifikante Reduktion der Bronchokonstriktion (59% und 53%, p < 0,05) für die Mehrzahl der Probanden.

Helenius et al [41] zeigen in einer doppelblinden randomisierten plazebokontrollierten Studie an professionellen Jugend-Eishockeyspielern (n = 16, Alter 16-18 Jahre), dass Montelukast bei Sportlern mit asthma-ähnlichen Symptomen keinen Einfluss auf spirometrische Parameter hat. Allerdings zeigte nur eine geringe Subgruppe eine bronchiale Hyperreagibilität auf Histamin (6 von 16), zugleich bestätigen die Autoren selbst eine zu geringe Studienpower, um verlässlich die Wirkung von Montelukast bewerten zu können.

### 3.2.4 Weitere klinisch relevante Studien zu Montelukast

Storms et al [40] untersuchten Patienten, die mittels einer niedrig dosierten inhalativen Fluticasontherapie (2 x 100 µg/d) noch unter belastungsinduzierten Bronchokonstriktionen litten. Sie fokussierten in einer doppelblinden randomisierten plazebokontrollierten Multicenterstudie (n=122, Alter 15-58 Jahre) auf die Ansprechbarkeit auf  $\beta_2$ -Mimetika in der Akutsituation bei belastungsinduziertem Asthma nach vorangegangener 4-wöchiger Montelukast- (10mg/d), Salmeterol- (2 x

50 µg/d) oder Placebomedikation unter Beibehaltung der inhalativen Fluticasontherapie. Die Medikation wurde für Montelukast am Tage vor der Messung und bei Salmeterol einen halben Tag vor der Messung abgesetzt. Die FEV<sub>1</sub>-Kapazität als Ausgangswert war in der Salmeterolgruppe am stärksten erhöht (P = 0,1). Das Ansprechen auf Albuterol (gleichbedeutend zu Salbutamol) (2 x 90 µg) als Notfallmedikament wurde mittels Fragebogen und spirometrisch direkt nach der Belastung, sowie 5, 10, 15 und 30 Minuten gemessen. Nach weiterer Albuterolgabe (2 x 90 µg) wurde wiederum in 30 Minuten nachgemessen. Hierbei zeigte sich, dass in der Placebo- und Montelukastgruppe die akute maximale FEV<sub>1</sub>-Antwort auf Albuterol zunimmt (P +1,5%, M +1,2%), wohingegen sie bei der Salmeterolgruppe sogar abnimmt (S -3,9%)! Nach einwöchiger Pause zeigten sich vergleichbare Werte (P +1,7%, M +1,7%, S -3,1%). Die Ausgangs-FEV<sub>1</sub> war in der Salmeterolgruppe gegenüber den anderen Gruppen leicht erhöht (P = 0,01). Belastungsinduzierte Exazerbationen wurden durch Montelukast gegenüber Salmeterol (P = 0,004) und Placebo (P < 0,001) deutlich verbessert. Nach 4-wöchiger Therapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung durch Montelukast oder Placebo gegenüber Salmeterol in Bezug auf das Ansprechen auf die Notfallmedikation (P < 0,001) bei beiden Gaben. Montelukast beschleunigt die Erholungsdauer gegenüber Salmeterol (P = 0,005) und Placebo (P = 0,036) signifikant. Innerhalb von 5 Minuten nach Gabe der Notfallmedikation haben 92% der Patienten aus dem Montelukastarm der Studie und 68% der Placebogruppe wieder die Werte der Ausgangsspirometrie erreichen können, wohingegen nur 50% der Salmeterolgruppe dieses Ziel erreichten. Dies korreliert mit den Aussagen der CASSIOPEIA-Studie, wie bereits unter 1.2 erwähnt. Die subjektiven Symptome wurden auf Dauer nur durch Montelukast oder Placebo (P < 0,02), nicht jedoch durch Salmeterol verbessert. Angesichts dieses bedeutenden Vorteils der Montelukast-Therapie im Hinblick auf die verlängerte subjektive Symptombefreiheit erachte ich diese Studie als richtungweisend im Sinne einer Beurteilung von Montelukast als Therapeutikum bei belastungsinduzierter Bronchokonstriktion. Diese Studie wurde im IQWiG-Vorbericht (s. S. 156) wegen der Fluticasonbasistherapie aus der Bewertung ausgeschlossen. Die Begründung hier war, dass keine Monotherapie bestand. Hierzu ist kritisch anzumerken, dass die Zulassung für Montelukast zur vorbeugenden Behandlung des Belastungsasthma nicht explizit auf eine Monotherapie beschränkt ist und bei persistierendem Asthma mit einer belastungsabhängigen Komponente eine, wie in der o.g. Studie gezeigt; wirkungsvolle Therapieergänzung darstellt. Deshalb sollte der Ausschluss dieser Studie aus dem Bewertungsschema nochmals kritisch überdacht werden.

Auch wenn real-life Studien nicht im Bewertungskatalog des IQWiG enthalten sind, so sind sie meiner Meinung nach von hoher Bedeutung zur Beurteilung von Montelukast. Da die subjektiven Parameter, wie oben schon erwähnt, in RCT schlecht messbar sind und daher der objektive Parameter der FEV<sub>1</sub> unerlässlich ist, so lassen real-life Studien einen Einblick in patientenrelevante Endpunkte zu, die sonst nicht zu erheben wären.

Der in den vorangegangenen Studien dargestellte Stellenwert von Montelukast in der Prävention und Therapie von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion, konnte in einer retrospektiven Studie an 1351 Patienten von Barnes et al [42] eindrucksvoll bestätigt werden. Die Effektivität von Montelukast als Add-On Therapie bei Asthma-Patienten bei unterschiedlichsten bestehenden Therapien untersucht, einschließlich einer bestehenden hochdosierten Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen β<sub>2</sub>-Mimetika. Hier konnte als hochsignifikant

positiver Prädiktor zur Wirksamkeit von Montelukast in der Asthmatherapie die Angabe von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion gefunden werden. Dies unterstreicht die Bedeutung von Montelukast im Therapiealgorithmus zum belastungsabhängigen Asthma und zeigt wirkungsvolle Anwendung von Montelukast in der real-life Situation (s.o.). Diese Studie wurde im IQWiG-Vorbericht nicht aufgeführt.

Wie in der o.g Studie von Barnes et al aufgezeigt, ist die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion beim persistierenden Asthma ein wichtiger Aspekt der Lebensqualität der Patienten. Diesbezüglich zeigt die Studie von Storms et al eine signifikante positive Beeinflussung der belastungsabhängigen Bronchokonstriktion durch Montelukast. Daher erachte ich diese beiden Studien als besonders relevant im Sinne einer abschließenden Beurteilung durch das IQWiG-Institut.

## 4 Zusammenfassung

Im Hinblick auf die Pathophysiologie des Asthma bronchiale und der belastungsabhängigen Bronchokonstriktion stellen die CysLT eine zentrale Schaltstelle im entzündlichen Geschehen dar. Die Wirksamkeit des Leukotrieninhibitors Montelukast in diesem Komplex konnte durch verschiedene Studien gezeigt werden. Die Kontrolle der Entzündung und die Prävention von belastungsabhängigen Exazerbationen stellt das Hauptziel für eine dauerhafte Therapie der Betroffenen dar.

Die vorliegenden Studien, wenn auch gering an der Zahl, zeigen die besondere Wirksamkeit von Montelukast bei Kindern, erwachsenen Asthmatikern mit BHR und bei belastungsabhängiger Bronchokonstriktion auf. Die Vorteile von Montelukast bestehen in der langfristigen Entzündungskontrolle, dem günstigen Nebenwirkungsprofil und der einfachen Gabe in Form einer Tablette, welche vor allem im Sinne der Symptomkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität durch andere Medikamente nicht erreicht werden.

Besonders in dem weiteren Ansprechen der Atemwege auf eine Notfallmedikation mit  $\beta_2$ -Mimetika, wie die weiterführenden Studien aufzeigten, bietet Montelukast ein besondere zusätzliche Sicherheit in Notfallsituationen, welche mit den gängigen Asthmamedikamenten so nicht erzielt werden kann.

Freiburg, den 21. Dezember 2005

Prof. Dr. med. Stephan Sorichter

## 5 Literaturverzeichnis

- [1] Kardos P. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Asthma. Stuttgart: Thieme, 2005.
- [2] Lemiere C, Bai T, Balter M, Bayliff C, Becker A, Boulet LP, Bowie D, Cartier A, Cave A, Chapman K, Cowie R, Coyle S, Cockcroft D, Ducharme FM, Ernst P, Finlayson S, FitzGerald JM, Hargreave FE, Hogg D, Kaplan. Adult Asthma Consensus Guidelines Update 2003. *Can Respir J* 2004; 11(Suppl A): 9A-18A.
- [3] Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2003.
- [4] Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Urban & Fischer, 2001.
- [5] Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy* 2001; 56 Suppl 66: 7-11.
- [6] Vargaftig B, Singer M. Leukotrienes mediate murine bronchopulmonary hyperreactivity, inflammation, and part of mucosal metaplasia and tissue injury induced by recombinant murine interleukin-13. *Am J Respr Cell Mol Biol* 2003; 28(4): 410-9.
- [7] Parameswaran K, Watson R, Gauvreau GM, Sehmi R, O'Byrne PM. The effect of pranlukast on allergen-induced bone marrow eosinophilopoiesis in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(8): 915-20.
- [8] Fabbri L, Peters SP, Pavord I, Wenzel SE, Lazarus SC, Macnee W, Lemaire F, Abraham E. Allergic Rhinitis, Asthma, Airway Biology, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in AJRCCM in 2004. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(7): 686-98.
- [9] Abadoglu O, Mungan D, Aksu O, Ereku S, Misirligil Z. The effect of montelukast on eosinophil apoptosis: induced sputum findings of patients with mild persistent asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(2): 105-11.
- [10] Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WRJ. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl): S18-34; discussion S34-6.
- [11] Henderson WRJ, Tang L, Chu S, Tsao S, Chiang GKS, Jones F, Jonas M, Pae C, Wang H, Chi EY. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(1): 108-16.
- [12] Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58(3): 211-6.
- [13] Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, Vereza H, Viejo JL, Villasante C, Gonzalez-Esteban J, Picado C. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58(3): 204-10.

- [14] Zimmermann T. Atemwegserkrankungen im Kindesalter. München: Urban & Fischer, 2002.
- [15] Silber G, Proud D, Warner J, Naclerio R, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein L, Eggleston P. In vivo release of inflammatory mediators by hyperosmolar solutions. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(3): 606-12.
- [16] Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 2086-91.
- [17] Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med* 2005; 35(7): 565-74.
- [18] McFadden ERJ, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; 330(19): 1362-7.
- [19] Kroegel C. Asthma bronchiale. Stuttgart ; New York: Thieme, 2001.
- [20] Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 2005; 39(4): 232-6.
- [21] Gilbert IA, McFadden ERJ. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992; 90(3): 699-704.
- [22] Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, Langley SJ, Gunawardena KA, Suskovic S, Laurenzi M, Jasan J, Menten J, Leff JA. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3 Pt 1): 547-53.
- [23] Steinshamn S, Sandsund M, Sue-Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2004; 126(4): 1154-60.
- [24] Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J, Schäfer T. Die Lungenfunktion. Stuttgart: Thieme,.
- [25] IOC Medical and Scientific Department. Beta2 adrenoceptor agonists and the Olympic Games in Turin. 2005.
- [26] Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002; 62(12): 1725-39.
- [27] Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004; 125(3): 909-15.
- [28] Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Cold air inhalation does not affect the severity of EIB after exercise or eucapnic voluntary hyperventilation. *Medicine Science Sports Exercise* 2005; 37(4): 544-9.
- [29] Holzer K, Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin J Sport Med* 2004; 14(3): 134-8.

- [30] Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Nevill AM, Harries MG. Mid-expiratory flow vs. FEV1 measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax* 2005;
- [31] Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, De Castro G, Zicari AM, Bonci E, Cingolani S, Indinnimeo L, Midulla F. 3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 2004; 23(4): 569-74.
- [32] Fonseca-Guedes CHF, Cabral ALB, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: comparison of FEV1 and FEF25-75% responses. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(1): 49-54.
- [33] Herland K, Akselsen J, Skjonsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger 'real life' population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005; 99(1): 11-9.
- [34] Kim J, Lee S, Kim H, Kim B, Shim J, Hong T, Hong S. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(2): 162-6.
- [35] Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133(3): 424-8.
- [36] Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley GJ, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 132(2): 97-104.
- [37] Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(5): 556-61.
- [38] Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339(3): 147-52.
- [39] Steinshamn S, Sandsund M, Sue-Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Scandinavian Journal Medicine Science Sports* 2002; 12(4): 211-7.
- [40] Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med* 2004; 98(11): 1051-62.
- [41] Helenius I, Lumme A, Ounap J, Obase Y, Ryttila P, Sarna S, Alaranta A, Remes V, Haahtela T. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004; 59(1): 39-44.
- [42] Barnes N, Thomas M, Price D, Tate H. The national montelukast survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1): 47-54.

## Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

**Auftrag des IQWiG/ Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:**

A05-14 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale -  
Vorbericht

**Name, Vorname; Titel und Funktion des/ der Stellungnehmenden:**

**1. Berck, Helmut, Dr. rer.pol.**

Vorsitzender des Vorstandes der Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.

**2.**

**3.**

**Kontakt für weitere Nachfragen:**

**Institution: Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.**

**Anschrift: Berliner Straße 84, 55276 Dienheim**



Tel.-/ Fax-Nr.: 06131/ 921592, Fax-Nr. 06131/ 623819

E-Mail-Adresse: helmutberck@web.de

### 1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

---

**2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):**

---

**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):**

---

**4. Anmerkungen zu dem oben genannten Vorbericht:**

Das vorgegebene Formblatt (Stellungnahme zum Vorbericht) sieht nur 3 Möglichkeiten vor, zu einem Projekt des IQWiG Stellung zu nehmen. Diese sind für mein Anliegen allerdings nicht passend. Zu den vorgegebenen Punkten 1-3 möchte ich mich nicht äußern. Erlauben Sie mir aber als Vorsitzendem einer Patientenorganisation, in der sich seit fast 2 Jahrzehnten Menschen mit chronischen Atemwegserkrankungen, u.a. auch mit Asthma bronchiale, zusammengeschlossen haben, einige Anmerkungen zu der „vorläufigen Nutzenbewertung“. Das Asthma bronchiale ist – nach unseren Erfahrungen – vor allem eine sehr individuelle Erkrankung, so dass auch nur eine individuelle Therapie den bestmöglichen Erfolg für den einzelnen Patienten erwarten lässt. Bei dem Versuch einer „vorläufigen Nutzenbewertung“ der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, wie er in dem Vorbericht mit viel wissenschaftlicher Akribie unternommen wird, darf aber zumindest in seiner endgültigen Fassung nicht außer Acht gelassen werden, dass bei der Therapie eines Asthma bronchiale für die Patienten alle verfügbaren Medikamente auch tatsächlich verfügbar sein müssen.

Unter diesem Gesichtspunkt und vor dem Hintergrund der aktuellen Diskussion um die Anwendungssicherheit der langwirksamen Betamimetika muss die Möglichkeit des

Einsatzes der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten uneingeschränkt erhalten bleiben.

Nur dann können Arzt und Patient in gemeinsamer Verantwortung über den Einsatz eines solchen Medikaments entscheiden.

Die Frage einer mutmaßlichen oder tatsächlichen Wirtschaftlichkeit ist dann von den Institutionen zu entscheiden, die dafür die Verantwortung tragen und deren Entscheidungen auch rechtlich überprüfbar sind.

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.   
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Dienheim, den 29.12.2005  
Ort/Datum

Berth  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

## Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

**Auftrag des IQWiG/ Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:**

A 05-14 Leukotrien- Antagonisten, 5.2.3. Ergebnisse zu Therapiezielen (Kinder)

**Name, Vorname; Titel und Funktion des/ der Stellungnehmenden:**

1. Seidenberg, Jürgen Prof. Dr. , Klinikdirektor Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderkrankenhaus) Klinikum Oldenburg, Dr. Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg.  
Vorsitzender der nappa (Norddeutsche Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V.).  
Stellvertretender Vorsitzender der GPA (Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.)

**Kontakt für weitere Nachfragen:**

Institution: s.o.

Anschrift: s.o.

Tel.-/ Fax-Nr.: 0441-403-2024, Fax 2022,

E-Mail-Adresse: email: [seidenberg.juergen@klinikum-oldenburg.de](mailto:seidenberg.juergen@klinikum-oldenburg.de)

und [seidenberg@ewetel.net](mailto:seidenberg@ewetel.net)

**1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht**

Szeffler SJ et al. JACI 2005; 115: 233-42.

**2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):**

s.u. 3.

**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):**

1.- Der Vorbericht kommt unter 5.2.3. zu dem Ergebnis, dass die Datenlage bei Kindern als generell unzureichend beurteilt werden muß. Dieses Ergebnis ist aus meiner Sicht unzulässig und darauf zurückzuführen, dass das IQWiG zu viele relevante Studien aus der Bewertung ausgeschlossen hat.

2.- Grund des Ausschlusses dieser relevanten Studien sind selbstgewählte Einschlußkriterien wie der Zulassungsstatus sowie die notwendige Länge einer Studie von mindestens 3 Monaten. Diese Kriterien grenzen den vorgegebenen Auftrag des G-BA aus meiner Sicht unzulässig ein. Vorgegeben ist als Priorität eine aktualisierte Beurteilung, ob medikamentöse oder nichtmedikamentöse Maßnahmen „ dem Patienten eine Verbesserung bringen“. Dabei soll „patientenrelevanten Endpunkten besondere Bedeutung beigemessen“ werden. Ziel ist außerdem, Qualität und Wirksamkeit der Leistungen der GKV „dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse entsprechend“ zu bestimmen.

Aus meiner Sicht beruht der Zulassungsstatus eines Medikaments auf wenigen, frühen Studien meist an erwachsenen Patienten und reflektiert somit einen mittlerweile veralteten und unvollständigen Wissensstand. Dies gilt insbesondere für die Anwendung bei Kindern. Seitdem sind viele neue Studien und Erkenntnisse dazugekommen, die sowohl den Zulassungsstatus in anderen Ländern beeinflusst haben (dort ist Montelukast bereits bei mildem Asthma als Monotherapie zugelassen, für die EU läuft bereits ein Antragsverfahren für die First-line-Indikation) als auch die neu revidierten Leitlinien zur

Asthmabehandlung (z.B. Nationale Versorgungsleitlinie in Deutschland 2005). Auch hier ist Montelukast bereits als Monotherapie alternativ zu inhalierbaren Steroiden, und nicht nur additiv oder eingeschränkt auf das Belastungsasthma, auf Stufe 2 vorgeschlagen. Dies reflektiert den aktuellen Kenntnisstand und die Praxis der Kinderpneumologen, Montelukast auch als Monotherapie bei mildem und moderatem Asthma einzusetzen. Somit sollte und darf eine so umfangreiche und von offizieller Stelle beauftragte Untersuchung mit erheblicher politischer Bedeutung für die spätere Kostenerstattung der Therapeutika diesen aktuellen Aspekt und die dazu aussagekräftigen Studien nicht einfach ignorieren.

Die alleinige Berücksichtigung der Monotherapie bei Untersuchung speziell auf Belastungsasthma hat zur Folge, dass nur eine Kinderstudie für das Alter von 6-12 Jahren eingeschlossen, mindestens 7 weitere Kinderstudien aber ausgeschlossen wurden. Da für das Alter 2-5 Jahre keine standardisierten Laufbelastungstests etabliert sind, sind somit alle Studien mit Monotherapie in dieser Altersgruppe automatisch ausgeschlossen. Allerdings gehen die in diesem Alter vorherrschenden infektinduzierten Asthmaanfälle immer mit einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit einher, was aber nicht explizit als Belastungsasthma deklariert wird. Jede Asthmaexazerbation geht mit einer Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit einher. Je nach Definition liegt ein Belastungsasthma bei 10 bis 90 % aller Asthmatiker vor.

Der Ausschluß von Studien mit einer Dauer von unter 3 Monaten wird von IQWiG mit der Bemerkung begründet, dass für die alternativ einsetzbaren langwirksamen Betamimetika ein Gewöhnungseffekt „nach“ etwa 3 Monaten beschrieben sei. Diese Feststellung ist offensichtlich falsch. Der Gewöhnungseffekt tritt wesentlich schneller ein, meist schon nach wenigen Gaben und spätestens innerhalb einer Woche (Giannini D, Chest 2000; 119: 1671-5). Ein Ausschluß von Studien mit einer Behandlungsdauer von z.B. nur 4 Wochen mit einer solchen Begründung ist somit völlig ungerechtfertigt, führt aber dazu, dass weitere Kinderstudien nicht berücksichtigt worden sind.

3.- Zusätzliche Aspekte, die eine Montelukast - Monotherapie besonders im Kindesalter rechtfertigen und somit zu einer Überprüfung der Datenlage durch das IQWiG führen sollten, sind:

A) der unterschiedliche Wirkansatz im Vergleich zu Steroiden: - Die firmenunabhängige Studie des NIH (National Institute of Health USA, Szefer SJ et al. JACI 2005; 115: 233-42) zeigt, dass es Patienten gibt, die nur auf Montelukast ansprechen und nicht auf



Steroide und dass diese Patienten vorwiegend jüngere Patienten sind mit einer nichtallergischen Form des Asthmas. Diese scheiden mehr Leukotriene im Urin aus, dies ist vorwiegend bei viral induzierter Obstruktion zu beobachten. Die wegen nicht durchgängiger Begleitbehandlung mit inhalativen Steroiden ausgeschlossene PREVIA Studie (Bisgaard H, Zielen S et al. AJRCCM 2005; 171: 315-322) zeigt den signifikant positiven Effekt von Montelukast auf virusinduzierte Asthmaexacerbationen bei 2-5 Jahre alten Kindern. Diese Asthmaform ist die im Kleinkindalter vorherrschende Form.

B) - die geringere Nebenwirkungsrate im Vergleich zu inhalativen Steroiden: die ebenfalls ausgeschlossene MOSAIC-Studie (Garcia Garcia ML Pediatrics 2005; 116: 360-369) zeigt bei vergleichbarer Wirksamkeit eine im Vergleich zu den Steroiden nicht beeinträchtigte Wachstumsrate unter Montelukast.

C) - die mangelnde Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen: langwirksame Betamimetika sind im Alter unter 5 Jahren nicht zugelassen, Montelukast hingegen ab dem 6. Lebensmonat.

D) - die schlechtere Wirkung der Behandlungsalternativen: im Gegensatz zu den Erwachsenenstudien scheinen langwirksame Betamimetika im Kindesalter (> 6LJ) keinen positiven Einfluß auf die Exazerbationsrate oder den Gebrauch von Notfallmedikamenten zu haben, selbst in Addition zu einer inhalativen Steroidtherapie ( Bisgaard H. Ped Pulmonol 2003; 36: 391-98)

E) - die einfachere Applikationsart: Montelukast wird einmal täglich oral gegeben. Die Inhalationstechnik bei Kleinkindern lässt oft zu wünschen übrig, führt zu einer unzuverlässigen Deposition der inhalierten Substanzen und bei heftiger Abwehr des Kleinkinds auch zu nicht unerheblichem intrafamiliärem Streß.

F) - die bessere Compliance: einmal täglich zu applizierende Medikamente werden regelmäßiger gegeben als 2-4 x täglich zu applizierende Medikamente. Außerdem besteht in Deutschland noch eine deutliche Cortisonphobie, die insbesondere bei Müttern von Kleinkindern zu einer versteckten Nichtapplikation oder vorzeitiger Reduktion von inhalativen Steroiden führt.

4.- Zusammenfassend berücksichtigt der Vorbericht zu wenig die Besonderheiten des Kindesalters und gefährdet damit eine adäquate Therapie in den jungen Lebensjahren. Die Bewertung als „generell unzureichende Datenlage für das Kindesalter“ erfolgt auf Basis einer zu starken Präselektion und somit überwiegendem Ausschluß von kinderrelevanten Literaturquellen zu Montelukast. Dies birgt die große Gefahr, dass die Kostenträger die Wirksamkeit von Montelukast generell bezweifeln und die Kostenübernahme für den Einsatz von Montelukast ablehnen, selbst wenn dieser

evidenzbasierten Leitlinien entsprechend erfolgt.

Bereits jetzt ist der off-label-use von Medikamenten in der Pädiatrie unakzeptabel hoch und überwiegend darauf zurückzuführen, dass bisher Zulassungen für das Kindesalter nicht rentabel und deshalb Zulassungsstudien nicht in ausreichendem Maß durchgeführt wurden. Die Leidtragenden sind die kleinen Patienten aber auch die Pädiater, die selbst bei Kostenübernahme die Haftung für den Einsatz dieser Medikamente übernehmen müssen. Paradoxerweise werden die Pädiater selbst dann zur Rechenschaft gezogen, wenn sie ein Medikament wegen fehlender Zulassung nicht einsetzten, dies aber nach internationalem medizinischen Wissenstand geboten gewesen wäre (z.B. Aciclovir-Therapie bei Verdacht auf Herpesenzephalitis, siehe Bücheler et al. DMW 2002; 127:2551-57).

Aus diesem Grund ist zu fordern, dass bei insgesamt wenig verfügbaren Studien im Kindesalter tatsächlich alle für das Krankheitsbild relevante Studien ausgewertet werden, sofern sie den Qualitätsansprüchen entsprechen, um zu einer ausgewogenen und dem aktuellen Wissenstand entsprechenden Bewertung zu kommen. Zu den Besonderheiten der Krankheit und der Anwendung des Medikaments im Kindesalter sollten nicht nur Patientenverbände, sondern auch behandelnde Kinder- und Jugendärzte befragt werden.

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**. x

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt. x

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben. x

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor. x   
 (Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Unterschrift auf separatem Beiblatt

\_\_\_\_\_  
Ort/Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 1

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 2

\_\_\_\_\_  
Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

## **Stellungnahme zu Auftragsnummer A05/14**

### **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale - Vorbericht - (vorläufige Nutzenbewertung) vom 24.11.2005**

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ich habe den o.g. Vorbericht mit Interesse gelesen.

Einige wesentliche Punkte halte ich jedoch im Sinne einer wissenschaftlichen Bewertung der Daten für korrekturbedürftig („Belastungsasthma“) bzw. für berücksichtigungswert (Vergleich Salmeterol – Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten).

#### **1. Stellungnahme zu 5.3.1.1.**

Offenbar wurden hier alle wesentlichen kontrollierten Studien zum Anstrengungsasthma gesichtet und bewertet. Aber die getroffene Feststellung, dass die „Lungenfunktionsdaten zur Beschreibung der Bronchokonstriktion unter Belastung“ ... „keine patientenrelevanten Endpunkte“ seien, ist falsch. Ebenso ist die Vorstellung falsch, die auf Seite 17 des Vorberichtes erwähnt wird, dass das „Belastungsasthma“ ... „auch“ ... „eine chronische Erkrankung“ sei. Ich vermute, dass die Autoren/Bewerter mit dem klinischen Bild des Anstrengungsasthma nicht vertraut sind. Es ist falsch, wenn die Autoren unter Belastungsasthma / Anstrengungsasthma eine Sonderform des Asthmas verstehen, bei dem die Belastbarkeit des Patienten mit Asthma einschränkt ist; nur so wäre zu verstehen, weshalb sie nur Studien zur Beurteilung heranziehen, die Belastbarkeit als Zielparame-ter verwenden. Anstrengungsasthma ist etwas anderes:

In Ihren Pionierarbeiten haben Herxheimer (1) und Jones (2-4) Anstrengungsasthma als normalen Bestandteil des Asthmas insbesondere von Kindern und Jugendlichen beschrieben (was auch die Auswahl der Probanden in den zitierten Studien erklärt):

- Anstrengungsasthma tritt nicht als eigenständige Erkrankung auf, sondern ist ein Charakteristikum von Asthma bronchiale.
- Unter Anstrengungsasthma versteht man einen akuten Asthmaanfall nach körperlicher Anstrengung. Dabei fällt die FEV<sub>1</sub> und/oder der Peak-Flow rasch ab (Lungenfunktionsparameter)
- Insbesondere bei leichtem Asthma kann dieser anstrengungsinduzierte Bronchospasmus das einzige Symptom des Betroffenen darstellen, was insbesondere bei Kindern und Jugendlichen der Fall ist.
- Anstrengungsasthma ist mit dem klinischen Schweregrad eines Asthmas korreliert (1-4).
- Anhand der Studienlage ist davon auszugehen, dass 70 bis 90 % aller Patienten mit Asthma durchschnittlichen Schweregrades einen pathologischen FEV<sub>1</sub>-Abfall nach Anstrengung erleiden (5-7).
- Es ist davon auszugehen, dass alle Asthmatiker eine anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion (ein Anstrengungsasthma) entwickeln, wenn sie sich nur ausreichend stark belasten, was wiederum viele Patienten aufgrund des Asthmas vermeiden (8).
- es wird angenommen, dass Anstrengungsasthma eine der Manifestationen der gesteigerten bronchialen Hyperreagibilität des Asthmatikers ist (8).

Entsprechend ist die Reaktivität (Ausmass der Bronchokonstriktion) gegenüber Histamin und auf Anstrengung korreliert (9).

- Ein Asthma bronchiale ist also unabdingbare Voraussetzung eines Anstrengungsasthmas/Belastungsasthmas und letzteres damit keine eigenständige Erkrankung.
- Nebenbemerkung: Insofern war es aus klinischer Sicht unverständlich, ein Medikament explizit zur Therapie des Anstrengungsasthmas zuzulassen, denn Patienten, die nur Anstrengungsasthma haben, leiden unter einem leichten Asthma. Oder, anders betrachtet lässt sich durch diese Indikation das Medikament aus klinisch-praktischer Sicht als First-Line-Therapie bei den genannten 70 – 90% aller Patienten mit Asthma einsetzen.

Das klinisch-experimentelle Modell, nämlich die Lungenfunktionsmessung nach ausreichend langer Belastung (vorzugsweise Laufen über ca. 6 Minuten) entspricht beim Anstrengungsasthma der klinischen Realität. Darunter leidet der Patient mit Asthma. Fast alle Studien (unter vielen z.B. 3) nutzen daher Lungenfunktionsparameter (z.B. die FEV<sub>1</sub>), um die schützende Wirkung der therapeutischen Intervention nach Anstrengung, d.h. den bronchoprotektiven Effekt, zu dokumentieren. So ist die protektive Wirkung für andere Antiasthmata, insbesondere für  $\beta_2$ -Agonisten, untersucht (3). Der Therapieeffekt, der direkt mit der klinischen Wirksamkeit korreliert, ist dabei die Verhinderung des Abfalls des FEV<sub>1</sub> (oder des Peak-flow), die bronchoprotektive Wirkung. Die therapeutische Intervention zur Behandlung eines Anstrengungsasthmas zielt einzig darauf ab, die Zunahme der Atemwegsobstruktion, gemessen als Abfall der Lungenfunktionswerte nach Belastung, zu verhindern. Entsprechend erwähnt der Zulassungstext die „Prophylaxe des Belastungsasthma“. Nun wird natürlich nicht das Belastungsasthma verhindert (denn der Patient hat ja weiter Asthma) aber es wird dem belastungsabhängigen FEV<sub>1</sub>-Abfall vorgebeugt. Und der ist der patientenrelevante Endpunkt!

Die Studien, die am wenigsten geeignet sind, die bronchoprotektive Wirkung beim Anstrengungsasthma zu dokumentieren sind die Publikationen von Steinshamn (11, 12). Der hier gemessene Effekt hat mit Anstrengungsasthma indirekt zu tun: Gemessen wird die Belastbarkeit, was eher ein Mass für das Asthma denn für das Anstrengungsasthma ist (und die Untersuchungen dokumentieren v.a., dass Montelukast kein leistungssteigerndes Medikament ist).

Lungenfunktionsparameter sind bei der Anstrengungs-induzierten Bronchokonstriktion, dem „Anstrengungsasthma“ (hingegen weniger beim „normalen“ Asthma), patientenrelevante Endpunkte. Die Dokumentation, dass eine pharmakologische Intervention diesen Abfall der Lungenfunktion (die einsetzende Bronchokonstriktion) abschwächt, ist in jeder Hinsicht für den Patienten relevant. Dabei ist davon auszugehen, dass bei mittelgradiger Belastung ein FEV<sub>1</sub>-Abfall wahrgenommen wird, wenn er mehr als 20 % des Ausgangswertes beträgt bzw. rasch auftritt. Wird dieser Abfall durch pharmakologische Intervention verhindert, kommt es zu geringerer Symptomatik und damit indirekt zu einer besseren Belastbarkeit. Dies erfüllt in jeder Hinsicht die Voraussetzung für einen patientenrelevanten Endpunkt.

Die Studien, die aufgrund dieser falschen Betrachtung von der Beurteilung ausgeschlossen wurden, berücksichtigen also patientenrelevante Endpunkte.

Einige kleinere Punkte:

Die Begleitmedikation mit inhalativen Glukokortikosteroiden, die auf Seite 119 kritisiert wird, ist von klinisch untergeordneter Bedeutung, denn inhalative Glukokortikosteroide beeinflussen das Anstrengungsasthma nicht akut (8, 12, 13) sondern nur in der langfristigen Dauertherapie (8, 14).

Kinder, Heranwachsende und junge Erwachsene sind klinisch die typische Population, die an den Symptomen der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion des Anstrengungsasthmas leidet.

Die Geschlechter-Verteilung beim Asthma ist im Kindesalter zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben.

Unklar ist, warum in diesem Vorbericht der unter Dauertherapie auftretende Verlust an bronchoprotektiver Wirkung von Salmeterol im Vergleich mit Montelukast aus den Studien von Edelman und Villaran nicht kommentiert wurde (16).

Die Schlussfolgerung unter 5.3.2., dass patientenrelevante Endpunkte nur in wenigen Studien erhoben wurden muss kritisiert werden. Die nachfolgenden Sätze, in denen „Studienergebnisse zur Asthmasymptomatik und zu Asthma-Exazerbationen unter Belastung, zu Krankenhausaufenthalten und ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Belastungsasthma ....“, etc. vermisst werden legen nahe, dass die Autoren mit dem Symptomenkomplex des Anstrengungsasthmas nicht vertraut sind. So ist Anstrengungsasthma ja nichts anderes als eine „Asthma-Exazerbation“ *durch* Belastung und die wurde ja auch anhand der Lungenfunktionswerte dokumentiert, was die Autoren aber weiter oben als nicht patientenrelevant aussortieren.

Zusammenfassend scheint mir eine ausführliche Diskussion über das Anstrengungsasthma und darauf aufbauend eine Neubewertung der Datenlage erforderlich.

## **2. Vergleichsstudien beta-2-Mimetika mit Montelukast**

Ein zweiter, wesentlicher Punkt, der beim Vergleich von Betamimetika wie Salmeterol oder Formoterol und einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten zu berücksichtigen ist und in die abschließende Bewertung einfließen sollte, ist folgender:

Um die Patienten zu charakterisieren und als Patienten mit Asthma auszuweisen, schliessen fast alle Studien Patienten ein, deren FEV<sub>1</sub> eine Reversibilität auf Beta<sub>2</sub>-Mimetika von  $\geq 12$  % aufweist. Vorbedingung/Einschlusskriterium ist daher fast ausnahmslos ein relevantes Ansprechen auf inhalative  $\beta_2$ -Agonisten. Insofern ist der darauf basierende Vergleich von  $\beta_2$ -Agonisten und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten problematisch, da davon auszugehen ist, dass die untersuchte Population bereits als Vorbedingung eine als Einschlusskriterium garantierte Verbesserung der Lungenfunktion auf Beta<sub>2</sub>-Agonisten in Höhe einer FEV<sub>1</sub>-Verbesserung von mindestens 12 % aufweist (17). Oder anders betrachtet: Wenn sich in der untersuchten Population durch den eingesetzten  $\beta_2$ -Agonisten nicht mindestens eine Besserung der FEV<sub>1</sub> von  $\geq 2$  % erzielen lässt, dann sind die Patienten während der Studie zumindest numerisch schlechter als zu Beginn.

Hingegen sind die eingeschlossenen Patienten nicht hinsichtlich ihrer Reaktivität auf den zu testenden Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten vorselektiert.

Es ist daher problematisch, abschließende Bewertungen zur Vergleichbarkeit von  $\beta_2$ -Agonisten und Montelukast abzugeben, wenn die Definition der Erkrankung und damit das Einschlusskriterium darin begründet ist, dass es eine mindestens 12 %ige Verbesserung der Lungenfunktion unter einem der beiden zu vergleichenden Medikamente gegeben haben muss. Diese für  $\beta_2$ -Agonisten positive Vorselektion des Patientengutes erscheint bei der Beurteilung der Studienergebnisse berücksichtigungswürdig (17).

### **3. Sicherheit von $\beta_2$ -Agonisten**

Die Therapie des Asthma bronchiale mit  $\beta_2$ -Agonisten wird aufgrund einzelner grosser Studien und neueren Meta-Analysen kritisch bewertet (15, 16). Dort aufgeführt werden die Möglichkeit einer Destabilisierung des Asthma mit steigender Asthma-Mortalität unter unbalancierter Therapie mit diesen Substanzen (16) und ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen (15). Aufgrund dieser Bedenken hat z.B. die FDA für langwirksame  $\beta_2$ -Agonisten eine Warnung ausgesprochen (s.u. 18).

### **4. Asthma und allergische Rhinitis**

Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten haben eine dokumentierte Wirkung auf die Symptome der allergischen Rhinitis, und Montelukast ist in Deutschland zur Therapie der allergischen Rhinitis zugelassen. Viele Patienten, insbesondere Kinder, Heranwachsende und junge Erwachsene, leiden unter Asthma *und* allergischer Rhinitis. Im Gegensatz zu inhalierten Antiasthmatica kann Montelukast obere und untere Atemwege beeinflussen. Dieser Gesichtspunkt ist klinisch bedeutsam aber im vorliegenden Vorbericht nicht erwähnt.

### **5. Studienauswahl**

Der vorliegende Vorbericht stützt sich wissenschaftlich überaus korrekt ausschliesslich auf RCTs, von denen wiederum eine Anzahl wegen methodischer Mängel ausgeschlossen werden. Sowenig dieses Vorgehen kritisiert wird, sowenig kann verschwiegen werden, dass RCT nur einen Bruchteil der Patienten repräsentieren, die klinisch behandelt werden. Insofern scheint mir bei einem Bericht wie dem Vorliegenden eine derartige Ausschliesslichkeit der Betrachtung problematisch. Eine Sichtung der Daten aus weniger gut kontrollierten, „observational studies“ wäre möglicherweise wissenschaftlicher, zumal wissenschaftliche Erkenntnis aus „observational studies“ nicht zwingend falsch oder schlechter als die Ergebnisse von RCTs sein muss (18, 19). Inwieweit die einzelnen Meta-Analysen des Vorberichts mit ihren bekannten Schwächen (20) hier wirklich zielführend sind, darf diskutiert werden.

Aus Sicht des Kliniklers bestimmen in erster Linie

- die Reproduzierbarkeit der Effekte
- deren klinische Relevanz und
- das Risiko für den Patienten

den Wert einer Behandlung.

Rostock, 20.12.2005

Prof. Dr. med. J. C. Virchow, FCCP, FAAAAI

## Literatur

1. Herxheimer H. Hyperventilation asthma. *Lancet* 1946; 1:83-7
2. Jones JR, et al. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* 1962; 56:78-86
3. Jones RS, et al. The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic child. *Arch Dis Child* 1963; 38:539-45
4. Jones RS. Assessment of respiratory function in the asthmatic child. *BMJ* 1966; 2:972-5.
5. Eggleston DW, Guerrant JL. A standardised method of evaluating exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:414-425.
6. Haynes RL, et al. An assessment of the pulmonary response to exercise in asthma and an analysis of the factors influencing it. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:739-52
7. Backer V, et al. The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:68-76.
8. Bar-Yishay E, Godfrey S. Exercise-induced asthma: Clinical manifestations. In: Busse WW, Holgate ST. *Asthma & Rhinitis*. Blackwell Science, Oxford 2000
9. Mellis CM et al. Comparative study of histamine and exercise challenges in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:911.
10. Steinshamn S, et al. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Scand J Med Sci Sports*. 2002; 12:211-7.
11. Steinshamn S, et al. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2004; 126:1154-60.
12. Pichaiapat V, et al. The protective effect of inhaled terbutaline, sodium cromoglycate and budesonide on exercise-induced asthma in children. *J Med Assoc Thai*. 1995; 78:505-8 (Das ist so etabliertes Wissen, dass ich leider keine bessere Literaturstelle gefunden habe)
13. Jaffe P, et al. Relationship between plasma cortisol and peak expiratory flow rate in exercise induced asthma and the effect of sodium cromoglycate. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:533-41.
14. Henriksen JM, Dahl R. Effects of inhaled budesonide alone and in combination with low-dose terbutaline in children with exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128:993-7.
15. Salpeter SR, et al. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
16. Salpeter SR, et al. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140:802-13
17. Virchow JC. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121:2083-4
18. [http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Pulmonary-Allergy+Drugs/071305\\_betasafety/071305\\_SereventR.htm](http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Pulmonary-Allergy+Drugs/071305_betasafety/071305_SereventR.htm)
19. Concato J, et al. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000; 342:1887-92
20. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878-86.



21. LeLorier J, et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med. 1997; 337:536-42.