

IQWiG-Berichte – Nr. 407

Mepolizumab (Asthma) –

Addendum zum Auftrag A16-03

Addendum

Auftrag: A16-33
Version: 1.0
Stand: 29.06.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Mepolizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A16-03

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-33

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Catharina Brockhaus
- Florina Kerekes

Schlagwörter: Mepolizumab, Asthma, Nutzenbewertung

Keywords: Mepolizumab, Asthma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der MENSA Studie.....	2
2.2 Bewertung der SIRIUS Studie	7
3 Literatur	10
Anhang A – Weitere Informationen zu den Studien MENSA und SIRIUS	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Behandlung (zusätzlich zu ICS[/LABA]) vor Studienbeginn – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	4
Tabelle 2: Einsatz von nicht-inhalativen Kortikosteroiden im Verlauf der Studie – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	5
Tabelle 3: Charakterisierung der Behandlung (zusätzlich zu ICS/LABA) vor Studienbeginn – RCT, SIRIUS - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	7
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation.....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (Anzahl Exazerbationen im Jahr vor Screening) – RCT, Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung (zusätzlich zu ICS[/LABA]) vor Studienbeginn – RCT, Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	12
Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation, MENSA Studie (32 Wochen).....	13
Tabelle 8: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation.....	14
Tabelle 9: Subgruppen nach OCS Therapie zu Studienbeginn – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	15
Tabelle 10: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, SIRIUS - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation	16
Tabelle 11: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, SIRIUS - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthma Control Questionnaire (Asthma-Kontrollfragebogen)
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LABA	langwirksame Bronchodilatoren
KI	Konfidenzintervall
OCS	Oral Corticosteroid (orales Kortikosteroid)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.06.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-03 (Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Dossierbewertung zu Mepolizumab kam zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten Studien zu Mepolizumab für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet waren, weil in den Kontrollarmen die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt war [1]. Mit der schriftlichen Stellungnahme [2] reichte der pU insbesondere ergänzende Informationen zur Begleittherapie in der von ihm im Dossier [3] vorgelegten MENSA Studie ein.

Um über den Zusatznutzen von Mepolizumab beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit weiteren Bewertungen der Studien MENSA und SIRIUS unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen und den Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der MENSA Studie

Das Studiendesign sowie die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Interventionen der MENSA Studie wurden bereits in der Dossierbewertung dargestellt [1].

Patientenpopulation in der MENSA Studie

In die MENSA Studie wurden Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma eingeschlossen. Zum einen erforderten die Einschlusskriterien eine persistierende Atemwegsobstruktion ($FEV_1 < 80\%$ des Sollwerts [Prä-Bronchodilatator]) und 2 oder mehr Exazerbationen im Jahr vor Beginn der Studie unter Behandlung mit einer hohen Dosis von ICS und einer zusätzlichen Kontrollmedikation. Zum anderen zeigte die Studienpopulation zu Studienbeginn folgende Charakteristika:

- mittlere FEV_1 etwa 60 % des Sollwerts
- mittlerer Score der Symptomkomponente des Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) etwa 2,3 (ein ACQ-Score von $> 1,5$ wird als unzureichende Symptomkontrolle eingeschätzt [4])
- mittlere Anzahl an Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation pro Tag 0,8 bzw. 0,7 in den beiden Behandlungsgruppen
- mittlere Anzahl an Inhalationen von Notfallmedikation pro Tag 1,9 bzw. 1,8 in den beiden Behandlungsgruppen
- mittlere Zahl der Asthma-Exazerbationen im Vorjahr vor Screening 3,8 bzw. 3,5 in den beiden Behandlungsgruppen (2 oder mehr Exazerbationen bei 100 % der Patienten, 3 oder mehr bei etwa 60 % der Patienten, 4 oder mehr bei etwa 30 % der Patienten)

In dieser Population bestand eine unzureichende Asthma-Kontrolle [4,5]. Die vor Studienbeginn eingesetzte Therapie war damit unzureichend, um das Therapieziel, die Kontrolle des Asthmas, sicherzustellen. In dieser Situation empfehlen Leitlinien eine Therapieeskalation, um eine Symptomkontrolle zu erreichen und Exazerbationen zu verhindern [4,5].

Asthmatherapie in der MENSA-Studie

In der MENSA Studie wurde in der eingeschlossenen Population mit unzureichender Asthma-Kontrolle in einem Studienarm zusätzlich zur Fortführung der bestehenden Asthmatherapie eine Therapieeskalation mit Mepolizumab durchgeführt. Im Vergleichsarm sah das Studienprotokoll dagegen keine definierte (individuelle) Therapieeskalation für alle Patienten vor, in diesem Arm erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie ein Placebo [6].

Für die Bewertung von Mepolizumab hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und dabei auf das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) verwiesen. Die Optionen der Therapieeskalation wurden durch den G-BA wie folgt beschrieben:

- Individuelle Therapieeskalation
 - der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der lang-wirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis
 - oder mit Tiotropium
 - oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und lang-wirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie

Insbesondere hat der G-BA auch darauf hingewiesen, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht.

Da eine regelhafte Therapieeskalation in der Vergleichsgruppe zu Beginn der MENSA Studie gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen war, ist für die Frage der Eignung der Studie relevant, ob für die eingeschlossene Patientenpopulation noch Optionen einer Therapieeskalation bestanden und ob diese (obwohl im Studienprotokoll nicht eindeutig vorgesehen) in ausreichendem Maße eingesetzt wurden (siehe dazu auch die Ausführungen in der Dossierbewertung [1]).

ICS/LABA

Gemäß Einschlusskriterien sollten Patienten bei Studieneinschluss ≥ 880 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticasonpropionat und damit eine hohe ICS-Dosis erhalten. Angaben zur tatsächlichen Dosierung in der Studienpopulation zu Studienbeginn oder zu Änderungen der ICS/LABA Dosierung im Verlauf der Studie liegen in den Studienunterlagen oder im Dossier nicht vor. Eine Einschätzung der zusätzlichen Therapieoptionen für ICS/LABA kann der Dossierbewertung entnommen werden.

Weitere Kontrollmedikation

Tabelle 1 zeigt den Einsatz von Tiotropium, Theophyllin und oralen Kortikosteroiden (OCS) zusätzlich zu ICS bzw. ICS/LABA zu Studienbeginn. Aus den Daten wird deutlich, dass in der MENSA Studie diese Therapieoptionen, die gemäß dem GINA-Stufenschema bzw. (mit Ausnahme von Theophyllin) gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Optionen für eine Therapieeskalation sind, zu Studienbeginn nicht ausgeschöpft waren.

Tabelle 1: Charakterisierung der Behandlung (zusätzlich zu ICS[/LABA]) vor Studienbeginn – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Studie Gruppe	N ^a	Patienten mit Tiotropium oder Theophyllin Therapie (vor der Run-in-Phase)		OCS Gebrauch zu Studienbeginn (Prednison / Prednisolon)	
		Tiotropium n (%)	Theophyllin n (%)	n (%)	Durchschnitts- dosis [mg/Tag] MW (SD)
MENSA					
Mepolizumab 100 mg	184	31 (17)	31 (17)	50 (27)	12,5 (11,1)
Placebo	176	24 (14)	28 (16)	42 (24)	15,2 (15,1)

a: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation (ITT-ZVT).
MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: Orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung hat der pU neue Auswertungen vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass in der relevanten Teilpopulation der MENSA Studie 1 Patient (< 1 %) in der Mepolizumabgruppe und 6 Patienten (3 %) in der Placebogruppe während der Behandlungsphase der Studie eine Therapie mit Tiotropium begonnen haben. Damit findet in der Studie keine relevante Erweiterung der Therapie mit Tiotropium statt.

Tabelle 2 beschreibt den Einsatz von nicht-inhalativen Kortikosteroiden im Verlauf der MENSA Studie.

Tabelle 2: Einsatz von nicht-inhalativen Kortikosteroiden im Verlauf der Studie – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

	Mepolizumab 100 mg N = 184 n (%)	Placebo N = 176 n (%)
CS^a Gebrauch im Verlauf der Studie		
Patienten mit CS ^a Gebrauch vor der Run-in Phase der Studie	58 (32)	49 (28)
Patienten mit CS ^a Gebrauch während der Behandlungsphase der Studie	89 (48)	112 (64)
Patienten mit Beginn von CS ^a Gebrauch während der Behandlungsphase der Studie	77 (42)	103 (59)
Perioden des Gebrauchs von OCS abhängig von dem Gebrauch von OCS zu Studienbeginn		
Patienten ohne OCS Gebrauch zu Studienbeginn	134 (73)	133 (76)
Patienten mit OCS Gebrauch während der Behandlungsphase	36 (27) ^b	65 (49) ^b
Perioden mit OCS Gebrauch	117	319
Perioden mit OCS Gebrauch bei Exazerbation	93 (79)	292 (92)
Perioden mit OCS Gebrauch ohne Exazerbation	24 (21)	27 (8)
Patienten mit OCS Gebrauch zu Studienbeginn	50 (27)	43 (24)
Patienten mit erhöhtem OCS Gebrauch während der Behandlungsphase	25 (50) ^c	30 (70) ^c
Perioden mit erhöhtem OCS Gebrauch	151	179
Perioden mit OCS Gebrauch bei Exazerbation	132 (87)	143 (80)
Perioden mit OCS Gebrauch ohne Exazerbation	19 (13)	36 (20)
Exazerbationen mit OCS Gebrauch		
Patienten mit klinisch signifikanten Exazerbationen (per definitionem mit OCS Gebrauch ^d)	62 (34)	99 (56)
<p>a: Systemische, orale, parenterale und intra-articulare Kortikosteroide</p> <p>b: % bezogen auf die Patienten ohne OCS zu Studienbeginn; bei Bezug auf alle Patienten in der relevanten Teilpopulation: Mepolizumab: 20 %, Placebo: 37 %</p> <p>c: % bezogen auf die Patienten mit OCS zu Studienbeginn; bei Bezug auf alle Patienten in der relevanten Teilpopulation: Mepolizumab: 14 %, Placebo: 17 %</p> <p>d: Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas (Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts und/oder erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation und/oder vermehrtes nächtliches Aufwachen wegen Asthmasymptomen, für die Notfallmedikation benötigt wird und/oder Verschlechterung der Asthma-Symptomatik), welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (intravenös oder oral für mindestens 3 Tage oder eine einmalige intramuskuläre Dosis; bei Patienten mit OCS als Kontrollmedikation musste mindestens die doppelte Dosierung für mindestens 3 Tage gegeben werden) und / oder einen Krankenhausaufenthalt und / oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte [6]</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; CS: Kortikosteroide; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Daten zum Gebrauch von Kortikosteroiden sind bezüglich der Frage wie viele Patienten im Verlauf der Studie eine Therapieeskalation mit OCS als Kontrollmedikation erhalten haben nicht interpretierbar. Es bleibt für alle Angaben unklar, welcher Anteil von Patienten mit OCS die Kortikosteroide lediglich im Rahmen der Behandlung einer Exazerbation

bekommen hat. So wird für die Placebogruppe z. B. beschrieben, dass 103 Patienten (59 %) während der Behandlungsphase der MENSA Studie mit einer Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen haben. Bezüglich des Gebrauchs von OCS ergänzt der pU mit der Stellungnahme, dass insgesamt 95 Patienten (54 %) entweder OCS in der Studie neu eingesetzt haben (65 Patienten ohne OCS zu Studienbeginn) oder aber in erhöhter Dosis (30 Patienten mit OCS zu Studienbeginn) einsetzten. Gleichzeitig traten aber auch bei 99 Patienten (56 %) Exazerbationen auf (und wurden mit OCS behandelt). Es bleibt dabei unklar, ob die Patienten eine Therapieeskalation mit OCS erhalten haben und dann trotzdem eine Exazerbation auftrat, oder ob der Kortikosteroideinsatz ausschließlich auf die Behandlung von Exazerbationen zurückgeht. Die Analyse der Perioden mit OCS-Gebrauch weist darauf hin, dass die Kortikosteroide primär zur Behandlung von Exazerbationen und nicht zur regelhaften Therapieeskalation eingesetzt wurden. So waren z. B. in der Placebogruppe nur 27 von 319 Episoden (8 %) nicht mit einer Exazerbation verbunden.

Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS in Verbindung mit Exazerbationen betrug 10 Tage in der Placebogruppe und 11 Tage in der Mepolizumabgruppe [6]. Auch diese kurze Therapiedauer weist darauf hin, dass OCS nicht als zusätzliche Kontrollmedikation eingesetzt wurden (siehe auch Beschreibung des Einsatzes von OCS als Kontrollmedikation in der SIRIUS Studie).

Die Relevanz der Frage, ob die Patienten eine ausreichende Therapieeskalation mit OCS erhalten haben, zeigen nicht zuletzt die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse, in der die Effekte von Mepolizumab auf Exazerbationen bei Patienten mit und ohne OCS zu Studienbeginn untersucht wurden. Diese Subgruppenanalyse zeigt einen Beleg für eine Effektmofifikation durch OCS als Kontrollmedikation. In der Subgruppe der Patienten ohne OCS zu Studienbeginn ergab sich für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil bei den Exazerbationen. In der Subgruppe der Patienten mit OCS zu Studienbeginn (und gemäß Protokoll Fortführung dieser Therapie) zeigt sich es dagegen kein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Anhang A, Tabelle 9).

Die Interpretation der Daten zum OCS-Gebrauch und zu den Exazerbationen wird auch durch die Definition einer Exazerbation erschwert. Bei der in der Studie eingesetzten Definition einer Asthma-Exazerbation ist nicht auszuschließen, dass der Beginn eine Behandlung mit OCS als zusätzliche Kontrollmedikation als Exazerbation dokumentiert wurde, ohne dass eine relevante Verschlechterung der Symptomatik vorlag, da für die Definition einer Exazerbation ein Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts und der Beginn einer OCS-Therapie ausreichte.

Aus den Daten lässt sich insgesamt nicht ableiten, dass in der MENSA Studie eine regelhafte Therapieeskalation mit OCS stattgefunden hat.

Folglich bleibt auch unklar, ob bzw. in welchem Umfang der Unterschied im Anteil der Patienten mit Exazerbationen zwischen Mepolizumab und dem Vergleichsarm der Studie auf einen Effekt von Mepolizumab oder auf fehlende Therapieeskalation bei unzureichender Asthmatherapie in der Placebogruppe zurückgeht. Die Studienergebnisse können insgesamt bezüglich der Frage des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zu einer Therapieeskalation nicht interpretiert werden.

Weitere Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation und die Studienergebnisse der MENSA Studie sind in Anhang A dargestellt.

2.2 Bewertung der SIRIUS Studie

Das Studiendesign sowie die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Interventionen der SIRIUS Studie wurden bereits in der Dossierbewertung dargestellt [1]. Tabelle 3 zeigt die Asthma-Medikation, die zusätzlich zu ICS/LABA vor Beginn der SIRIUS Studie eingesetzt wurde.

Tabelle 3: Charakterisierung der Behandlung (zusätzlich zu ICS/LABA) vor Studienbeginn – RCT, SIRIUS - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Studie Gruppe	N ^a	Patienten mit Tiotropium oder Theophyllin Therapie (vor der Run-in-Phase)		OCS Gebrauch zu Studienbeginn (Prednison / Prednisolon)	
		Tiotropium n (%)	Theophyllin n (%)	n (%)	Durchschnitts- dosis [mg/Tag] MW (SD)
SIRIUS					
Mepolizumab 100 mg	67	13 (19)	9 (13)	67 (100)	12,4 (7,3)
Placebo	65	12 (18)	9 (14)	65 (100)	13,2 (6,3)

a: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation (ITT-ZVT).
MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: Orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Patientenpopulation in der SIRIUS Studie

In die SIRIUS Studie wurden Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen, die zusätzlich zu einer hohen Dosis von ICS und einer weiteren Kontrollmedikation in den 6 Monaten vor Studieneinschluss (Visite 1) regelmäßig mit einer OCS-Erhaltungstherapie behandelt wurden und in den letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss eine stabile OCS Dosis (5 – 35 mg Prednison(äquivalent)/Tag) erhalten haben. Die Behandlung mit der zusätzlichen Kontrollmedikation musste für mindestens 3 Monate erfolgt sein oder es musste ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate vor Visite 1 vorliegen.

Zu Beginn der Studie wurde die Dosis der OCS-Erhaltungstherapie in einer sogenannten Optimierungsphase auf die niedrigste Dosis abgesenkt, die die Asthmasymptomatik stabil hielt. Dabei wurde die OCS-Dosis verringert, bis es zu einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik (definiert als Anstieg des ACQ-5 Scores um 0,5 Punkte im Vergleich zu Visite 1) oder einer Exazerbation kam. Bei einer solchen Verschlechterung der Asthmakontrolle sollten die Patienten wieder die letzte der Verschlechterung vorangehende OCS-Dosierung erhalten. Die letzte OCS-Dosis vor der Verschlechterung des ACQ-5 Scores bzw. der Exazerbation wurde als niedrigste effektive Dosis definiert.

Anschließend wurden die Patienten randomisiert. Einschlusskriterium für die randomisierte Phase der SIRIUS Studie war eine stabile niedrigste effektive OCS-Dosis von 5 – 35 mg Prednison(äquivalent)/Tag für 2 Wochen. Zusätzlich musste eine persistierende Atemwegsobstruktion ($FEV1 < 80\%$ des Sollwerts [Prä-Bronchodilatator]) bestehen.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigte die Studienpopulation folgende Charakteristika:

- mittlere FEV1 etwa 60 % des Sollwerts
- mittlerer Score der Symptomkomponente des Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) etwa 2,0 (ein ACQ-Score von $> 1,5$ wird als unzureichende Symptomkontrolle eingeschätzt [4])
- mittlere Anzahl an Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation pro Tag 0,7 bzw. 0,5 in den beiden Behandlungsgruppen
- mittlere Anzahl an Inhalationen von Notfallmedikation pro Tag 2,9 bzw. 3,4 in den beiden Behandlungsgruppen
- mittlere Zahl der Asthma-Exazerbationen im Vorjahr vor Screening 3,3 bzw. 2,8 in den beiden Behandlungsgruppen (2 oder mehr Exazerbationen bei 66 % der Patienten, 3 oder mehr bei 49 % der Patienten, 4 oder mehr bei 34 % der Patienten)

Einzelne Parameter wie der ACQ oder die Häufigkeit von Exazerbationen zeigten geringfügig bessere Werte als in der Patientenpopulation der MENSA Studie. In der Patientenpopulation lag trotz der OCS-Gabe jedoch keine vollständige Asthma-Kontrolle vor.

Asthmatherapie in der SIRIUS-Studie

In der SIRIUS Studie wurden die Patienten nach der sogenannten OCS-Optimierungsphase, in der die OCS-Dosis abgesenkt wurde, sodass gerade keine Verschlechterung des ACQ-Scores eintrat, randomisiert einer zusätzlichen Behandlung mit Mepolizumab oder Placebo zugewiesen. Weitere Asthma-Medikation war nur erlaubt, wenn diese regelmäßig mindestens 3 Monate vor der Randomisierung eingenommen wurde. Der Einsatz von Omalizumab war in der Studie nicht erlaubt. Tiotropium stand wegen fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Studie nicht zur Verfügung.

Nach 4 Wochen unter dieser Behandlung wurde die OCS-Dosis in beiden Gruppen nach einem vorgegebenen Schema weiter heruntertitriert. Dabei wurde die Dosis der OCS-Erhaltungstherapie alle 4 Wochen abgesenkt, solange sich Parameter der Asthmakontrolle nicht mehr als im Studienprotokoll definiert verschlechterten (keine Verringerung der Dosis z. B. wenn der ACQ sich um 0,5 Punkte oder mehr änderte oder wenn eine Exazerbation auftrat [7]). Eine Rückkehr zu der nächsthöheren OCS-Dosis war dann möglich, wenn sich die Asthma-Symptomatik verschlechterte bzw. eine Exazerbation auftrat. Da die Asthma-Symptomatik zur Steuerung der OCS-Dosisreduktion eingesetzt wird, können Endpunkte zur Symptomatik (und Exazerbation) nicht zur Beurteilung von Therapieeffekten eingesetzt werden.

Die Studie untersucht die Möglichkeit der Dosisreduktion in der OCS-Erhaltungstherapie. Dabei steht in der Mepolizumabgruppe eine weitere Asthma-Medikation zur Kontrolle der Symptomatik zur Verfügung, in der Placebogruppe nicht. Es bleibt damit unklar, ob eine leitliniengerechte Eskalation der Asthmathherapie, z. B. mit Tiotropium oder Omalizumab in der Placebogruppe eine weitergehende Reduzierung der OCS-Erhaltungstherapie ermöglicht hätte.

Die SIRIUS Studie kann deshalb bezüglich der Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zu einer Therapieeskalation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht interpretiert werden.

Weitere Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation und die Studienergebnisse der SIRIUS Studie sind in Anhang A dargestellt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-03 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 21.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 385). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 385: Mepolizumab; Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag A16-03. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: schweres refraktäres eosinophiles Asthma; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 28.01.2016 [Zugriff: 21.06.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1331/2016-01-28_Modul4A_Mepolizumab.pdf.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343-373.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2016 update) [online]. 2016 [Zugriff: 28.06.2016]. URL: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
6. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma: study MEA115588; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
7. GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study of mepolizumab adjunctive therapy to reduce steroid use in subjects with severe refractory asthma: study MEA115575; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Weitere Informationen zu den Studien MENSA und SIRIUS

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	FEV ₁ % Sollwert	ACQ-5 zu Baseline	Dauer der Asthma Erkrankung [Jahre]	Eosinophilenspiegel im Blut bei Baseline		Region [EU / Rest der Welt]	Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
							< 300 Zellen/mcl n (%)	≥ 300 Zellen/mcl n (%)			
		MW (SD)	%	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			%		
MENSA											
Mepolizumab 100 mg	184	52 (13)	60 / 40	58,5 (16,9)	2,26 (1,3)	21 (13)	86 (47)	96 (53)	49 / 51	k. A.	9 (4,6) ^{b, c}
Placebo	176	51 (12)	56 / 44	61,1 (17,5)	2,31 (1,2)	20 (15)	75 (43)	100 (57)	47 / 53	k. A.	12 (6,3) ^{b, c}
SIRIUS											
Mepolizumab 100 mg	67	51 (13)	64 / 36	59,1 (16,9)	2,14 (1,3)	18 (12)	33 (49)	34 (51)	73 / 27	k. A.	3 (4,3) ^{c, d}
Placebo	65	50 (10)	45 / 55	58,4 (18,1)	1,99 (1,2)	20 (14)	37 (57)	28 (43)	74 / 26	k. A.	4 (6,1) ^{c, d}
<p>a: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation (ITT-ZVT). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Angaben für die ITT Population: Mepolizumab N = 194, Placebo N = 191</p> <p>c: Prozentwerte: eigene Berechnung</p> <p>d: Angaben für die ITT Population: Mepolizumab N = 69, Placebo N = 66</p> <p>ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>											

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (Anzahl Exazerbationen im Jahr vor Screening) – RCT, Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Studie Gruppe	N ^a	Exazerbationen im Vorjahr vor Screening n (%)						MW (SD)
		0	1	2	3	4	> 4	
MENSA								
Mepolizumab 100 mg	184	0 (0)	0 (0)	70 (38)	45 (24)	28 (15)	41 (22)	3,8 (2,8)
Placebo	176	0 (0)	0 (0)	82 (47)	45 (26)	18 (10)	31 (18)	3,5 (2,7)
SIRIUS								
Mepolizumab 100 mg	67	12 (18)	11 (16)	9 (13)	9 (13)	13 (19)	13 (19)	3,3 (3,4)
Placebo	65	10 (15)	11 (17)	14 (22)	11 (17)	11 (17)	8 (12)	2,8 (2,7)

a: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation (ITT-ZVT).
 MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung (zusätzlich zu ICS[/LABA]) vor Studienbeginn – RCT, Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Studie Gruppe	N ^a	Patienten mit Tiotropium oder Theophyllin Therapie (vor der Run-in-Phase) ^b		OCS Gebrauch zu Baseline (Prednison / Prednisolon) ^b	
				n (%)	Durchschnittsdosis [mg/Tag] MW (SD)
		Tiotropium n (%)	Theophyllin n (%)		
MENSA					
Mepolizumab 100 mg	184	31 (17)	31 (17)	50 (27)	12,5 (11,1)
Placebo	176	24 (14)	28 (16)	42 (24)	15,2 (15,1)
SIRIUS					
Mepolizumab 100 mg	67	13 (19)	9 (13)	67 (100)	12,4 (7,3)
Placebo	65	12 (18)	9 (14)	65 (100)	13,2 (6,3)

a: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation (ITT-ZVT).
 b: Die bereits vor Studienbeginn bestehende Basistherapie zur Asthmakontrolle wurde während der Studie fortgeführt.
 MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: Orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation, MENSA Studie (32 Wochen)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mepolizumab		Placebo		Mepolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	184	0 (0)	176	1 (1)	0,32 [0,01; 7,78] ^a ; 0,367 ^b
Morbidität					
klinisch signifikante Exazerbationen ^c	184	62 (34) jährliche Exazerbations- rate: 0,84	176	99 (56) jährliche Exazerbations- rate: 1,76	0,60 [0,47; 0,76] ^a ; < 0,001 ^b Rate Ratio: 0,48 [0,35; 0,65]; < 0,001 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ Responder ^e	184	129 (70)	176	93 (53)	1,33 [1,12; 1,57]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)			keine verwertbaren Daten ^f		
SUE			keine verwertbaren Daten ^f		
Abbruch wegen UE	184	1 (1)	176	4 (2)	0,24 [0,03; 2,12]; 0,161
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])</p> <p>c: Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas (Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts und/oder erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation und/oder vermehrtes nächtliches Aufwachen wegen Asthmasymptomen, für die Notfallmedikation benötigt wird und/oder Verschlechterung der Asthma-Symptomatik), welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (intravenös oder oral für mindestens 3 Tage oder eine einmalige intramuskuläre Dosis; bei Patienten mit OCS als Kontrollmedikation musste mindestens die doppelte Dosierung für mindestens 3 Tage gegeben werden) und / oder einen Krankenhausaufenthalt und / oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte [6].</p> <p>d: GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV₁ % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable.</p> <p>e: Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Scores um ≥ 4 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung) zum Studienende im Vergleich zum Studienbeginn definiert.</p> <p>f: nicht verwertbar, weil eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik als UE dokumentiert wurde</p> <p>FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mepolizumab			Placebo			Mepolizumab vs. Placebo MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW ^b (SE)	
Morbidität							
Episoden nächtlichen Erwachsens mit Gebrauch von Notfallmedikation ^c	183	0,8 (1,07)	0,3 (0,04)	176	0,7 (1,10)	0,4 (0,05)	-0,1 [-0,2; 0,0]; 0,062
Asthma Symptomscore ^d	183	1,6 (1,24)	1,0 (0,07)	176	1,6 (1,25)	1,3 (0,08)	-0,3 [-0,5; 0,0]; 0,019 Hedges' g: -0,25 [-0,46; -0,04] ^e
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV₁ % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe für den Studienzeitraum Woche 29–32</p> <p>c: Durchschnittliche Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma Symptomen, die Notfallmedikation erfordern pro Studientag – gemessen zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 29–32.</p> <p>d: Der Asthma Symptom Score misst auf einer Skala von 0-5 die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen innerhalb der letzten 24 Stunden (von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch dokumentiert). Je höher der Score desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>e: eigene Berechnung basierend auf der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM</p> <p>FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standarsfehler; vs.: versus</p>							

Tabelle 9: Subgruppen nach OCS Therapie zu Studienbeginn – RCT, MENSA - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Mepolizumab		Placebo		Mepolizumab vs. Placebo	
	N	Jährliche Exazerbations- rate	N	Jährliche Exazerbations- rate	Rate ratio [95 %-KI]	p-Wert
MENSA						
klinisch signifikante Exazerbationen						
OCS zu Studienbeginn						
Nein	134	0,56	133	1,69	0,33 [0,22; 0,50] ^a	<0,001
Ja	50	1,72	43	2,10	0,82 [0,51; 1,31] ^a	0,404
					Interaktion:	0,004 ^b
a: GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Region, FEV1 % Sollwert zu Studienbeginn und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable.						
b: eigene Berechnung, p-Wert basiert auf dem Q-Test						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 10: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, SIRIUS - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab		Placebo		Mepolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	67	0 (0)	65	1 (2)	0,32 [0,01; 7,80] ^a ; 0,366 ^b
Morbidität					
klinisch signifikante Exazerbationen ^c	67	28 (42) jährliche Exazerbations- rate: 1,41	65	45 (69) jährliche Exazerbations- rate: 2,14	0,60 [0,44; 0,84] ^a ; 0,002 ^b Rate Ratio: 0,66 [0,45; 0,96]; 0,030 ^d
OCS Responder					
OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag ^e	67	37 (55)	65	21 (32)	1,71 [1,13; 2,58]; 0,008
OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag ^e	67	10 (15)	65	5 (8)	1,94 [0,70; 5,37]; 0,191
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ Responder ^f	67	38 (57)	65	27 (42)	1,37 [0,96; 1,95]; 0,081
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^g				
SUE	keine verwertbaren Daten ^g				
Abbruch wegen UE	67	2 (3)	65	2 (3)	0,97 [0,14; 6,68]; 0,975
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Referenz])</p> <p>c: Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas (Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts und/oder erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation und/oder vermehrtes nächtliches Aufwachen wegen Asthmasymptomen, für die Notfallmedikation benötigt wird und/oder Verschlechterung der Asthma-Symptomatik), welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (oral oder parenteral, mindestens Verdopplung der Dosis der OCS-Erhaltungstherapie für mindestens 3 Tage und maximal 7 Tage [Verlängerung der Exazerbationsbehandlung bei Andauern der Exazerbation möglich]), und / oder einen Krankenhausaufenthalt und / oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte [7].</p> <p>d: GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zum Studienanfang (< 5 Jahre ≥ 5 Jahre), Region, OCS Dosis zum Studienanfang und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable.</p> <p>e: in Woche 20-24</p> <p>f: Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Scores um ≥ 4 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung) zum Studienende im Vergleich zum Studienbeginn definiert.</p> <p>g: nicht verwertbar, weil eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik als UE dokumentiert wurde</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, SIRIUS - Mepolizumab vs. Placebo, relevante Teilpopulation

Endpunktkategorie Endpunkt	Mepolizumab			Placebo			Mepolizumab vs. Placebo MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zum Studien- ende MW ^b (SE)	
Morbidität							
Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation ^c	67	0,7 (0,99)	0,3 (0,08)	65	0,5 (0,73)	0,3 (0,08)	0,0 [-0,2; 0,3]; 0,737
Asthma Symptomscore ^d	67	1,9 (1,40)	1,5 (0,12)	65	1,9 (1,35)	1,8 (0,12)	-0,3 [-0,6; 0,1]; 0,119
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung mit den Kovariablen: Studienanfang, Region, OCS-Gebrauch zum Studienanfang (< 5 Jahre ≥ 5 Jahre), OCS Dosis zum Studienanfang, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Studienanfang und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe für den Studienzeitraum Woche 21–24</p> <p>c: Durchschnittliche Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma Symptomen, die Notfallmedikation erfordern pro Studientag – gemessen zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 21–24.</p> <p>d: Der Asthma Symptom Score misst auf einer Skala von 0-5 die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen innerhalb der letzten 24 Stunden (von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch dokumentiert). Je höher der Score desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							