

## Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Studie

**Eine klinische Studie, um mehr über die Wirkung und Sicherheit von QVM149 im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason + Tiotropium zur Behandlung von Personen mit unkontrolliertem Asthma zu erfahren**

**Prüfplannummer: CQVM149B2306**



### Vielen Dank!

Novartis, der Sponsor (Auftraggeber der Studie), möchte Ihnen für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie zum Arzneimittel QVM149 danken. Sie haben Forschern geholfen, mehr darüber zu erfahren, wie QVM149 die Lebensqualität von Personen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma beeinflusst, deren Symptome durch das Medikament, das sie bereits einnehmen, nicht vollständig kontrolliert werden.

Als ein Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Menschen weltweit. Wir wissen den großen Beitrag, den Sie als Studienteilnehmer für die Medizin und Gesundheitsversorgung leisten, sehr zu schätzen.

Diese Zusammenfassung zeigt nur die Ergebnisse einer einzigen klinischen Studie. Andere klinische Studien können eventuell andere Ergebnisse aufweisen. Forscher und Gesundheitsbehörden wie die US-amerikanische Zulassungsbehörde (*Food and Drug Administration, FDA*) und die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) untersuchen die Ergebnisse vieler klinischer Studien, um zu verstehen, welche Arzneimittel wirken und ob sie sicher sind. Zur Weiterentwicklung der Medizin und Gesundheitsversorgung bedarf es der Teilnahme zahlreicher Menschen an einer Vielzahl an klinischen Studien weltweit. Wenn Sie Fragen zu diesen Studienergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit dem Arzt oder den Mitarbeitern in Ihrem Prüfzentrum.

## Wie lange dauerte diese Studie?

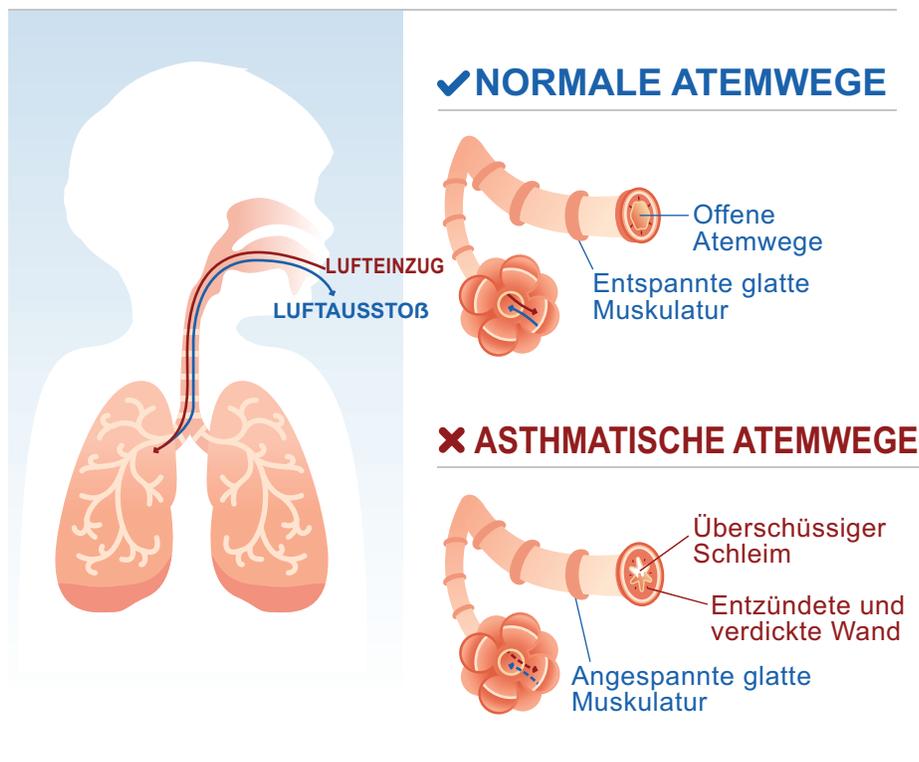
Diese Studie wurde so konzipiert, dass die Teilnehmer für jeweils 7 Monate daran teilnehmen konnten. Die Studie begann im Februar 2018 und endete im Juli 2019.

Die Forscher schlossen diese Studie wie geplant ab. Nach Abschluss der Studie erfassten die Forscher Informationen über die Studienbehandlungen (QVM149 und Salmeterol/Fluticason + Tiotropium) und erstellten einen Bericht über die Studienergebnisse. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

## Warum war diese Studie notwendig?

Asthma ist eine Erkrankung, die dazu führt, dass die Atemwege, über die Sauerstoff in die Lunge gelangt, verengen und die Atmung somit erschwert wird. Die Forscher suchten nach einer besseren Behandlung zur Erhöhung der Lebensqualität von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, bei denen die aktuellen inhalativen Behandlungen nicht zu einer vollständigen Verbesserung führten.

### Asthma



Diese Erkrankung verursacht zeitweise einige der folgenden Symptome:

- Entzündung (Schwellung) in der Lunge
- Engegefühl im Brustraum
- Pfeifende Atemgeräusche (Giemen)
- Husten

Zwar ist kein Heilmittel für Asthma bekannt, jedoch gibt es Behandlungen, die zur Linderung der Symptome beitragen können.

QVM149 ist ein Prüfpräparat, das zwei langwirksame Bronchodilatoren (einen langwirksamen Beta-Agonisten [*Long-Acting Beta-Agonist*, LABA] und einen langwirksamen Muskarin-Rezeptor-Antagonisten [*Long-Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA]) zur Entspannung der Atemwege in der Lunge und ein Antinflammatorikum (inhalatives Kortikosteroid [*inhaled corticosteroid*, ICS]) zur Reduktion von Entzündungen vereint. Durch diese Kombination können die Asthmasymptome verbessert werden.

Die durch die Forscher in diese Studie aufgenommenen Teilnehmer hatten bereits andere inhalative Asthmamedikamente angewendet, wiesen jedoch immer noch Symptome auf, die sich nicht besserten. Die Forscher wollten herausfinden, ob die Lebensqualität der Teilnehmer durch eine Behandlung mit QVM149 mindestens so stark verbessert werden kann wie durch eine standardmäßige und weitverbreitete Inhalationsbehandlung.

Die Forscher überprüften die Lebensqualität der Teilnehmer anhand eines Fragebogens zur Messung von Veränderungen der Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die häufig bei Personen mit Asthma auftreten.

## Prüfpräparate

Die in dieser Studie verabreichten Arzneimittel waren:

- **QVM149**, ein Prüfpräparat, das sich aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometason zusammensetzt und zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem unkontrolliertem Asthma in mittleren und hohen Dosen untersucht wurde. QVM149 wurde einmal täglich per Inhalator verabreicht.
- **Salmeterol/Fluticason + Tiotropium**, eine standardmäßige, als Fixkombination oder frei kombiniert verabreichte Arzneimittelkombination zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem unkontrolliertem Asthma. Salmeterol/Fluticason wurde zweimal täglich per Inhalator + Tiotropium einmal täglich per Inhalator verabreicht.

Alle Teilnehmer hatten vor dem Behandlungszeitraum der Studie eine inhalative Asthmabehandlung mit einem ICS und einem LABA erhalten, litten jedoch noch immer an unkontrolliertem Asthma.

Die Teilnehmer erhielten Inhalatoren mit Salbutamol, auch bekannt als Albuterol, die bei Bedarf angewendet wurden, wenn sich ihre Asthmasymptome verschlechterten. Dieses Medikament wird als „Notfallmedikament“ bezeichnet.

## Ziel der Studie

In dieser Studie verglichen die Forscher die Ergebnisse aller Teilnehmer nach einer 24-wöchigen Behandlung mit entweder QVM149 oder der Standardbehandlung mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium.

Die zentrale Frage, der die Forscher in dieser Studie nachgehen wollten, war folgende:

- Hat sich die Lebensqualität der mit QVM149 behandelten Teilnehmer nach einer 24-wöchigen Behandlung mindestens so stark verbessert wie die der mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium behandelten Teilnehmer?

Eine weitere Frage, auf die die Forscher mithilfe dieser Studie eine Antwort finden wollten, war folgende:

- Wie viel Luft konnten die Teilnehmer am Ende der 24-wöchigen Behandlung in einer Sekunde mehr ausatmen als zu Beginn der Studie?

## Wer hat an dieser Studie teilgenommen?

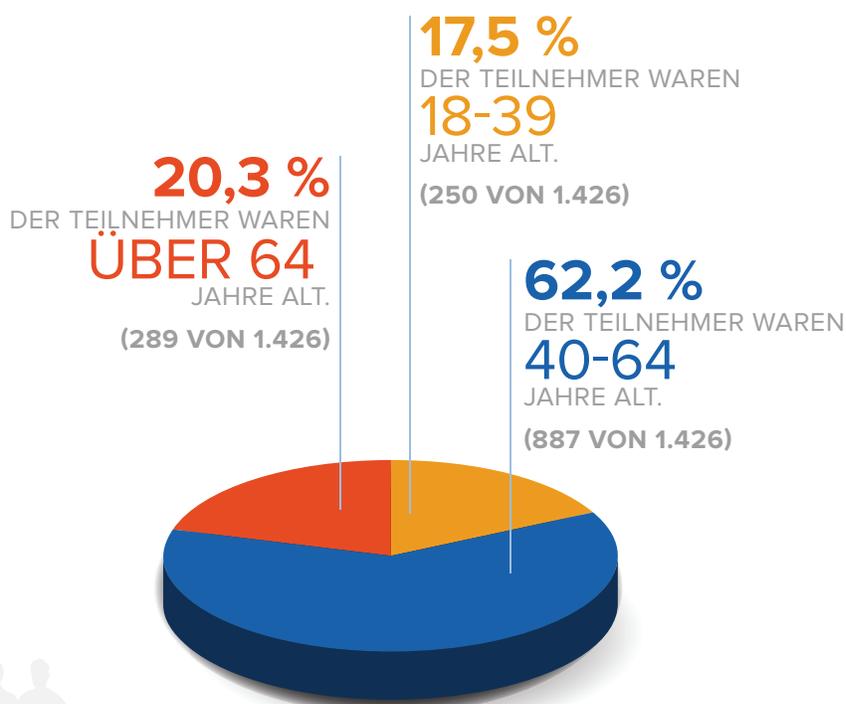
Die Patienten konnten an dieser Studie teilnehmen, wenn sie:

- mindestens 18 Jahre alt waren und seit mindestens 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie mittelschweres bis schweres unkontrolliertes Asthma hatten,
- trotz vorheriger Behandlung mit Asthmamedikamenten mittelschwere bis schwere unkontrollierte Asthmasymptome aufwiesen,
- in der Vorgeschichte mindestens 1 Asthmaanfall hatten, der einer medizinischen Versorgung oder eines Krankenhausaufenthaltes sowie einer Kortikosteroid-Behandlung in den 12 Monaten vor dem ersten Studienbesuchstermin bedurfte,
- keine Herzprobleme oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen hatten.

Insgesamt nahmen 1.426 Teilnehmer aus 20 Ländern an dieser Studie teil.



Das Durchschnittsalter der Teilnehmer in der Studie betrug 52,5 Jahre. Etwa 63,3 % der Studienteilnehmer waren Frauen, was 902 von 1.426 Teilnehmern entsprach. Etwa 83,0 % der Teilnehmer (1.184 von 1.426) waren weiß, 7,2 % der Teilnehmer (103 von 1.426) waren Asiaten, 1,1 % der Teilnehmer (16 von 1.426) waren amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, 1,0 % der Teilnehmer (14 von 1.426) waren schwarz oder Afroamerikaner und 7,6 % der Teilnehmer (109 von 1.426) gehörten sonstigen ethnischen Gruppen an. Das Alter der Teilnehmer reichte von 18 bis 82 Jahren.



Altersverteilung der Teilnehmer

## Um welche Art von Studie handelte es sich?

Die Studie umfasste sowohl offene als auch teilweise verblindete Zeiträume. Der Run-in-Zeitraum war „offen“, was bedeutete, dass die Teilnehmer, die Prüfer und das Studienpersonal wussten, welche Behandlung die Teilnehmer erhielten. Der Behandlungszeitraum war „teilweise verblindet“, was bedeutete, dass die Teilnehmer wussten, ob sie QVM149 oder Salmeterol/Fluticason + Tiotropium erhielten, sie jedoch nicht wussten, welche Dosis der QVM149-Behandlung verabreicht wurde, und die Prüfer nicht wussten, welche Behandlungen den Teilnehmern verabreicht wurden.

## Was geschah während dieser Studie?

Die Teilnehmer durchliefen einen 1-wöchigen Voruntersuchungszeitraum zur Bestimmung ihrer Eignung für die Studienteilnahme. Die Teilnehmer, die sich für die Studie qualifiziert hatten, wurden dann in den 2-wöchigen Run-in-Zeitraum aufgenommen, in dem sie Salmeterol/Fluticason offen erhielten. Während dieser beiden Zeiträume zeichneten die Teilnehmer ihre Symptome und alle eingenommenen Asthmamedikamente in ihren elektronischen Tagebüchern auf.

Die Forscher maßen die Lebensqualität der Teilnehmer während der gesamten Studie anhand des Fragebogens zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ). Die Teilnehmer erhielten diesen Fragebogen zur Messung asthmabedingter Beeinträchtigungen im Alltagsleben, z. B. negative Auswirkungen auf die körperliche Aktivität und Emotionen. Zudem maßen die Forscher die Lungenfunktion der Teilnehmer während der gesamten Studie durch einen Lungenfunktionstest. Beim Lungenfunktionstest wurde gemessen, wie viel Luft die Teilnehmer innerhalb einer Sekunde kräftig aus ihrer Lunge ausatmen konnten. Hierdurch konnten die Forscher besser feststellen, wie schwer das Asthma der Teilnehmer war.

Die zu Beginn der Studie aufgezeichneten Ergebnisse dienten später als Baseline-Werte, denen die Ergebnisse nach der Behandlung gegenübergestellt wurden.

Nach dem Placebo-Run-in-Zeitraum wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip in 3 Gruppen zugeteilt. Dieser Prozess wird als Randomisierung bezeichnet. Die Teilnehmer erhielten entweder:

- **QVM149**, einmal täglich in einer mittleren Dosis (150/50/80 Mikrogramm [µg]) per Inhalator verabreicht
- **QVM149**, einmal täglich in einer hohen Dosis (150/50/160 Mikrogramm [µg]) per Inhalator verabreicht
- **Standardbehandlung mit Salmeterol/Fluticason**, zweimal täglich (50/500 µg) per Inhalator verabreicht + **Tiotropium** einmal täglich (5 µg) per Inhalator verabreicht

Bei Bedarf konnten die Teilnehmer während der Studie bei Verschlechterung der Asthmasymptome auch ein Notfallmedikament anwenden.

# Studiendesign



Während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums suchten die Teilnehmer ihre Klinik alle 8 Wochen auf. Die Forscher verglichen die Veränderung der Lebensqualität und Lungenfunktion zu Beginn der Studie und am Ende von Woche 24, um die Wirkung der Behandlung zu bestimmen.

Die Forscher überwachten außerdem den Gesundheitszustand der Teilnehmer während der gesamten Studie. Die Teilnehmer wurden 7 Tage nach ihrer letzten Dosis der Behandlung telefonisch für eine Nachbeobachtung kontaktiert.

## Was waren die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie?

Dies ist eine Zusammenfassung der durchschnittlichen Ergebnisse aller Teilnehmer der unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Darin werden nicht die Ergebnisse der einzelnen Teilnehmer dargestellt. Die Ergebnisse einzelner Teilnehmer könnten sich von den Ergebnissen der gesamten Teilnehmergruppe unterscheiden. Eine ausführliche Präsentation der Ergebnisse finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung angegeben sind.

## Hat sich die Lebensqualität der mit QVM149 behandelten Teilnehmer nach einer 24-wöchigen Behandlung mindestens so stark verbessert wie die der mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium behandelten Teilnehmer?

---

Die Informationen zur Lebensqualität wurden anhand des durch die Teilnehmer während der Studie ausgefüllten Fragebogens zur Lebensqualität bei Asthma (*Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ*) erfasst. QVM149 in hoher Dosis zeigte im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason + Tiotropium eine größere Verbesserung der Lebensqualität nach 24 Wochen. QVM149 in mittlerer Dosis zeigte im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason + Tiotropium eine ähnliche Verbesserung der Lebensqualität nach 24 Wochen.

## Welche weiteren Ergebnisse brachte diese Studie hervor?

Die Forscher wollten auch die Antwort zur folgenden Frage nach einer 24-wöchigen Behandlung herausfinden.

## Wie viel Luft konnten die Teilnehmer am Ende der 24-wöchigen Behandlung in einer Sekunde mehr ausatmen als zu Beginn der Studie?

---

Bei der höheren Dosis QVM149 konnte nach 24 Wochen ein größeres Volumen an in einer Sekunde ausgeatmeter Luft festgestellt werden als in der Gruppe, die die Standardbehandlung Salmeterol/Fluticason + Tiotropium erhielt. Die mittlere Dosis von QVM149 zeigte ähnliche Auswirkungen auf die Veränderung der Luftmenge, die nach 24 Wochen in einer Sekunde ausgeatmet wurde, verglichen mit der Standardbehandlung mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium.

## Welche medizinischen Probleme hatten die Teilnehmer während der Studie?

Medizinische Probleme, die in klinischen Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet.

Es sind viele Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob ein Arzneimittel ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Während einer Studie werden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, unabhängig davon, ob sie vermutlich durch das Prüfpräparat verursacht wurden oder nicht. Wenn neue Arzneimittel untersucht werden, erfassen die Forscher alle unerwünschten Ereignisse, die bei den Teilnehmern auftreten.

In diesem Abschnitt werden die während dieser Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zusammengefasst. Die am Ende dieser Zusammenfassung angegebenen Websites enthalten gegebenenfalls weitere Informationen zu den unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie aufgetreten sind.



Ein unerwünschtes Ereignis ist ein unerwünschtes Symptom oder eine unerwünschte Erkrankung, das/die bei Teilnehmern während einer Studie auftritt.

Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ erachtet, wenn es lebensbedrohlich ist, zu anhaltenden Problemen oder einem Krankenhausaufenthalt des Teilnehmers führt. Diese Probleme können durch das Prüfpräparat verursacht werden oder auch nicht.

### Bei wie vielen Teilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf?

In dieser Studie berichteten 252 von 474 Teilnehmern (53,2 %) in der Gruppe mit QVM149 in einer mittleren Dosis, 249 von 476 Teilnehmern (52,3 %) in der Gruppe mit QVM149 in einer hohen Dosis und 245 von 475 Teilnehmern (51,6 %) in der mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium behandelten Gruppe mindestens 1 unerwünschtes Ereignis. Ein Teilnehmer in der Gruppe mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium starb während des Behandlungszeitraums infolge eines Schlaganfalls, der als nicht mit seiner Behandlung in Zusammenhang stehend erachtet wurde.

### Anzahl der Teilnehmer (%) mit unerwünschten Ereignissen

	<b>QVM149 Mittlere Dosis</b> (von 474 Teilnehmern)	<b>QVM149 Hohe Dosis</b> (von 476 Teilnehmern)	<b>Salmeterol/ Fluticason + Tiotropium</b> (von 475 Teilnehmern)
<b>Mindestens 1 unerwünschtes Ereignis</b>	252 (53,2 %)	249 (52,3 %)	245 (51,6 %)
<b>Mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</b>	14 (3,0 %)	18 (3,8 %)	19 (4,0 %)
<b>Absetzen des Arzneimittels aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</b>	5 (1,1 %)	3 (Weniger als 1 %)	3 (Weniger als 1 %)

## Was war das häufigste nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignis?

Asthmaanfälle waren das häufigste nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 von 100 (10 %) der Teilnehmer in der Gruppe mit QVM149 in einer mittleren Dosis, der Gruppe mit QVM149 in einer hohen Dosis und der Gruppe, die eine Standardbehandlung mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium erhielt, auftrat.

Eine vollständige Auflistung der in dieser Studie aufgetretenen nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse finden Sie auf den am Ende dieser Zusammenfassung angegebenen Websites.

### Anzahl der Teilnehmer (%) mit dem häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

	<b>QVM149 Mittlere Dosis</b> (von 474 Teilnehmern)	<b>QVM149 Hohe Dosis</b> (von 476 Teilnehmern)	<b>Salmeterol/ Fluticason + Tiotropium</b> (von 475 Teilnehmern)
<b>Asthmaanfall</b>	125 (26,4 %)	114 (23,9 %)	125 (26,3 %)

## Was war das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis?

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Pneumonie und Asthmaanfall.

Eine vollständige Auflistung der in dieser Studie aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse finden Sie auf den am Ende dieser Zusammenfassung angegebenen Websites.

### Anzahl der Teilnehmer (%) mit dem häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

	<b>QVM149 Mittlere Dosis</b> (von 474 Teilnehmern)	<b>QVM149 Hohe Dosis</b> (von 476 Teilnehmern)	<b>Salmeterol/ Fluticason + Tiotropium</b> (von 475 Teilnehmern)
<b>Pneumonie</b>	0 (0 %)	5 (1,1 %)	0 (0 %)
<b>Asthmaanfall</b>	4 (weniger als 1 %)	3 (weniger als 1 %)	2 (weniger als 1 %)

## Wie viele Teilnehmer setzten das Prüfpräparat aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab?

Während der Studie setzten 1,1 % (5 von 474) der Teilnehmer in der Gruppe mit QVM149 in mittlerer Dosis und weniger als 1 % (3 von 476) der Teilnehmer in der Gruppe mit QVM in hoher Dosis QVM149 aufgrund von unerwünschten Ereignissen wie Mundtrockenheit, hohem Fieber, Kehlkopfezündung (Laryngitis), Halsbeschwerden, Jucken, Kopfschmerzen, Brennen und Heiserkeit vorzeitig ab. Ein Teilnehmer in der Gruppe mit QVM149 in mittlerer Dosis berichtete Jucken und Heiserkeit. Ein Teilnehmer in der Gruppe mit QVM149 in hoher Dosis berichtete Kopfschmerzen und Brennen.

Weniger als 1 % (3 von 475) der Teilnehmer setzten Salmeterol/Fluticason + Tiotropium aufgrund von unerwünschten Ereignissen wie atopischer Dermatitis, Schlaganfall und Reizung des Rachens frühzeitig ab.

## Inwieweit war diese Studie hilfreich?

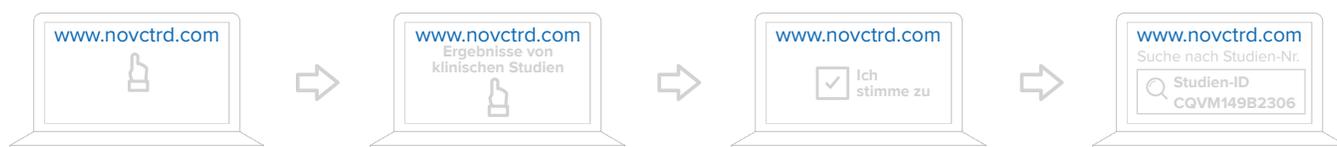
Diese Studie half Forschern, herauszufinden, wie die einmal täglich verabreichte mittlere und hohe Dosis QVM149 die Lebensqualität und Lungenfunktion von Personen mit mittelschwerem bis schwerem, durch derzeit verfügbare Behandlungen nicht vollständig kontrolliertem Asthma beeinflusst.

QVM149 in hoher Dosis zeigte einen größeren Nutzen im Vergleich zur Standardbehandlung mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium. QVM149 in mittlerer Dosis zeigte im Vergleich zu Salmeterol/Fluticason + Tiotropium als Standardbehandlung ähnliche Vorteile. Sowohl die mit QVM149 als auch die mit Salmeterol/Fluticason + Tiotropium behandelte Gruppe berichteten ebenfalls ähnliche unerwünschte Ereignisse.

Die klinische Studie wurde zur Unterstützung der Zulassung von hochdosiertem QVM149 in der Europäischen Union, Kanada und Japan verwendet. Zur Erinnerung: Diese Zusammenfassung zeigt nur die Ergebnisse einer einzigen klinischen Studie. Forscher und Gesundheitsbehörden untersuchen die Ergebnisse vieler klinischer Studien, um zu verstehen, welche Arzneimittel wirken und ob sie sicher sind. Zur Weiterentwicklung der Medizin und Gesundheitsversorgung bedarf es der Teilnahme zahlreicher Menschen an einer Vielzahl an klinischen Studien weltweit. Wenn Sie Fragen zu diesen Studienergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit dem Arzt oder den Mitarbeitern in Ihrem Prüfzentrum.

## Wo kann ich mehr über diese Studie erfahren?

Weitere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen in dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Website zu den Ergebnissen der klinischen Studien von Novartis (Novartis Clinical Trial Results) ([www.novctrd.com](http://www.novctrd.com)).



Weitere Informationen über diese Studie finden Sie auf den folgenden englischsprachigen Websites:

- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Verwenden Sie die NCT-Kennung NCT03158311 im Suchfeld.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>. Verwenden Sie die EudraCT-Kennung 2017-000136-34 im Suchfeld.

**Vollständiger Titel der klinischen Studie:** Eine multizentrische, teilweise verblindete, randomisierte, 24-wöchige, offene, aktiv kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie mit parallelen Gruppen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von QVM149 mit einer freien Dreifachkombination aus Salmeterol/Fluticason + Tiotropium bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma

## VIELEN DANK

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Studie. Als ein Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Menschen weltweit. Sie haben Forschern geholfen, wichtige Gesundheitsfragen zu beantworten und neue medizinische Behandlungen zu untersuchen.



Novartis ist ein globales Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das für die sich entwickelnden Bedürfnisse von Patienten weltweit Lösungen bietet.

+1-888-669-6682 (USA); +41-61-324-1111 (EU);  
[www.novartisclinicaltrials.com](http://www.novartisclinicaltrials.com)