Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Reslizumab (CINQAERO®)

TEVA GmbH

Modul 4 A

Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.01.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 14
Abkürzungsverzeichnis 26
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 31
4.2 Methodik 81
4.2.1 Fragestellung 81
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 83
4.2.3 Informationsbeschaffung 86
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 86
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 86
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 87
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 88
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 88
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 90
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 90
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 91
4.2.5.3 Meta-Analysen 98
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 100
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 101
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 103
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 105
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 105
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 107
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 109
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 111
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 142
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 143
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 144
4.3.1.3.1.1 Todesfälle - RCT 146
4.3.1.3.1.2 Anzahl der Patienten mit klinischen Asthmaexazerbationen (CAEs) – RCT 149
4.3.1.3.1.3 Häufigkeit von CAEs – RCT 162
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten CAE– RCT 174

4.3.1.3.1.5 Veränderung des Asthma Symptom Utility Index (ASUI) – RCT 196
4.3.1.3.1.6 ASUI-Responder – RCT ... 205
4.3.1.3.1.7 Veränderung des Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) – RCT ... 216
4.3.1.3.1.8 ACQ-5-Responder ... 224
4.3.1.3.1.9 Veränderung des ACQ-7 – RCT ... 234
4.3.1.3.1.10 ACQ-7-Responder ... 242
4.3.1.3.1.11 Veränderung des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) – RCT ... 253
4.3.1.3.1.12 AQLQ-Responder ... 261
4.3.1.3.1.13 Anzahl der Bluteosinophilen – RCT ... 270
4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse (UEs) – RCT ... 278
4.3.1.3.1.15 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 297
4.3.1.3.1.16 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) – RCT ... 301
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 306
4.3.1.3.2.1 Subgruppen – Mortalität ... 308
4.3.1.3.2.2 Subgruppen – Einzelstudien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE ... 309
4.3.1.3.2.3 Subgruppen – Meta-Analyse: Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE ... 345
4.3.1.3.2.4 Subgruppen – Einzelstudien: Häufigkeit von CAEs ... 354
4.3.1.3.2.5 Subgruppen – Meta-Analyse: Häufigkeit von CAEs ... 365
4.3.1.3.2.6 Subgruppen – Einzelstudien: Zeit bis zur ersten CAE ... 376
4.3.1.3.2.7 Subgruppen – Meta-Analyse: Zeit bis zur ersten CAE ... 399
4.3.1.3.2.8 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des ASUI ... 415
4.3.1.3.2.9 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des ASUI ... 424
4.3.1.3.2.10 Subgruppen – Einzelstudien: ASUI-Responder ... 435
4.3.1.3.2.11 Subgruppen – Meta-Analyse: ASUI-Responder ... 450
4.3.1.3.2.12 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des ACQ-5 ... 460
4.3.1.3.2.13 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des ACQ-5 ... 471
4.3.1.3.2.14 Subgruppen – Einzelstudien: ACQ-5-Responder ... 484
4.3.1.3.2.15 Subgruppen – Meta-Analyse: ACQ-5-Responder ... 499
4.3.1.3.2.16 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des ACQ-7 ... 508
4.3.1.3.2.17 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des ACQ-7 ... 517
4.3.1.3.2.18 Subgruppen – Einzelstudien: ACQ-7-Responder ... 526
4.3.1.3.2.19 Subgruppen – Meta-Analyse: ACQ-7-Responder ... 542
4.3.1.3.2.20 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des AQLQ ... 551
4.3.1.3.2.21 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des AQLQ ... 559
4.3.1.3.2.22 Subgruppen – Einzelstudien: AQLQ-Responder ... 570
4.3.1.3.2.23 Subgruppen – Meta-Analyse: AQLQ-Responder ... 582
4.3.1.3.2.24 Subgruppen – Einzelstudien: Anzahl der Bluteosinophilen ... 589
4.3.1.3.2.25 Subgruppen – Meta-Analyse: Anzahl an Bluteosinophilen ... 598
4.3.1.3.2.26 Subgruppen – Einzelstudien: UEs ... 610
4.3.1.3.2.27 Subgruppen – Meta-Analyse: UEs ... 616
4.3.1.3.2.28 Subgruppen – Einzelstudien: Therapieabbrüche aufgrund von UEs ... 618
4.3.1.3.2.29 Subgruppen – Meta-Analyse: Therapieabbrüche aufgrund UEs ... 625
4.3.1.3.2.30 Subgruppen – Einzelstudien: SUEs ... 629

4.3.1.3.2.31 Subgruppen – Meta-Analyse: SUEs 636
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 640
4.3.2 Weitere Unterlagen 670
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 670
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 670
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 670
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 671
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 671
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 673
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 673
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 674
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 674
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 675
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 675
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 676
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 676
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 676
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 677
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 677
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 677
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 677
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 678
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 678
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 678
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 679
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 707
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 707
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 707
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 707
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 707
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 708
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 711
4.7 Referenzliste 713
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 719
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 723
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 725
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 726
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 731

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 764

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien C38072/3082 und C38072/3083 40
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Endpunkte mit Zusatznutzen) 73
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus den Studien C8072/3082 und C38072/3083 82
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien 84
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika zu Studienbeginn 92
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte der Studien C8072/3082 und C38072/3083 93
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-13: Charakterisierung der mITT-Studienpopulation (Patientencharakteristika zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – C38072/3082 125
Tabelle 4-14: Charakterisierung der mITT-Studienpopulation (Patientencharakteristika zu Studienbeginn)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – C38072/3083 130
Tabelle 4-15: Therapieeskalation mit oralen Kortikosteroiden 135
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Todesfälle“ 146
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“ 149
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE[1]“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit von CAEs“ 162
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Häufigkeit von CAEs[1]“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten CAE“ 174
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten CAE[1]“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ASUI-Scores“ 196
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Veränderung des ASUI-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes „ASUI-Responder“ 205
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ASUI-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „ASUI-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ACQ-5-Scores“ 216
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Veränderung des ACQ-5-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – post hoc 217
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes „ACQ-5-Responder“ 224
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACQ-5-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-41: Ergebnisse zu „ACQ-5-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – post hoc 225
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ACQ-7-Scores“ 234
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Veränderung des ACQ-7-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes „ACQ-7-Responder“ 242
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „ACQ-7-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des AQLQ-Scores“ 253
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Veränderung des AQLQ-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes „AQLQ-Responder“ 261
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „AQLQ-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „AQLQ-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Bluteosinophilen“ 270
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Veränderung der Bluteosinophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ 278
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „UEs gemäß Systemorganklassen (MedDRA, ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 297
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“ 301
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ 309
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ 310
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ 311

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests für „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ 312
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 313
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 314
Tabelle 4-73: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs“ 315
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ 345
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ 346
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ 347
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ . 348
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 349
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 350
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ 354
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ 355
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ 356
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung“ 357
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 358
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 359
Tabelle 4-86: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ 360
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ 365
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ 366

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ 367
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ 368
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 369
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 370
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ 376
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“ 377
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ 378
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionstests „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ 379
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 380
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 381
Tabelle 4-99: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten klinischen Asthmaexazerbation (CAE)“ 382
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ 399
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“ 400
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ 401
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ 402
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 403
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ 404
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ 415
Tabelle 4-107: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ 416

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des ASUI-Scores“ 424
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 435
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 436
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 437
Tabelle 4-112: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ASUI-Responder“ 438
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 450
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 451
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 452
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ 460
Tabelle 4-117: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ 461
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des ACQ-5-Scores“ 471
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 484
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 485
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 486
Tabelle 4-122: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ACQ-5-Responder“ 487
Tabelle 4-123: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 499
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 500
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 501
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ 508
Tabelle 4-127: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ 509

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des ACQ-7-Scores“ 517
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 526
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 527
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 528
Tabelle 4-132: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“ 529
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 542
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 543
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 544
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ 551
Tabelle 4-137: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ 552
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des AQLQ-Scores“ 559
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 570
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 571
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 572
Tabelle 4-142: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „AQLQ-Responder“ 573
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ 582
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ 583
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ 584
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen“ 589
Tabelle 4-147: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen“ 590

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen“ 598
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 610
Tabelle 4-150: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 611
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 616
Tabelle 4-152: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 618
Tabelle 4-153: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 619
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 625
Tabelle 4-155: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs (ohne Asthma-Verschlechterung)“ 629
Tabelle 4-156: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 630
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ 636
Tabelle 4-158: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien C38072/3082 und C38072/3083 643
Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 671
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 671
Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 672
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 672
Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 673
Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 674
Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 675
Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 675
Tabelle 4-167: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 677
Tabelle 4-168: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens von SoC + Reslizumab gegenüber SoC + Placebo 681
Tabelle 4-169: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 707

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3082 732
Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3083 748
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C38072/3082 765
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C38072/3083 780

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Abbildung 4-2: Flussdiagramm für die Selektion der Zielpopulation (mITT) 124

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 156

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 157

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 157

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 157

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 158

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 158

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 158

Abbildung 4-10: Meta-Analyse den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 159

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 159

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 159

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 160

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem

ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 160

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 170

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 171

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 171

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 171

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 172

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 172

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einer Hospitalisierung führte“ in Studie C38072/3082 181

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einer Notfallbehandlung führte“ in Studie C38072/3082 182

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ in Studie C38072/3082 183

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ in Studie C38072/3082 184

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3082 185

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3082 186

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die die zu einer Hospitalisierung führte“ in Studie C38072/3083 187

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einer Notfallbehandlung führte“ in Studie C38072/3083 188

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ in Studie C38072/3083 189

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ in Studie C38072/3083 190

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3083 191

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3083 192

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 193

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 193

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 194

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führte aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 194

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führte aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 194

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führte aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 195

Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz (MD) 202

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 203

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 203

Abbildung 4-42: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 211

Abbildung 4-43: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 211

Abbildung 4-44: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 213

Abbildung 4-45: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 213

Abbildung 4-46: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 214
Abbildung 4-47: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 214
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 222
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 222
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD. 223
Abbildung 4-51: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 229
Abbildung 4-52: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 229
Abbildung 4-53: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 230
Abbildung 4-54: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 231
Abbildung 4-55: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 232
Abbildung 4-56: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 232
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 240
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 240
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD. 241
Abbildung 4-60: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 247
Abbildung 4-61: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 248
Abbildung 4-62: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 249
Abbildung 4-63: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 249
Abbildung 4-64: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 251

Abbildung 4-65: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 251

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 259

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 259

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD. 260

Abbildung 4-69: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 266

Abbildung 4-70: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 266

Abbildung 4-71: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 267

Abbildung 4-72: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 267

Abbildung 4-73: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 268

Abbildung 4-74: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 269

Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 276

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 276

Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 277

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 283

Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 284

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 299

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 300

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 304

Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 304

Abbildung 4-84: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 351

Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 352

Abbildung 4-86: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 371

Abbildung 4-87: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 372

Abbildung 4-88: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 373

Abbildung 4-89: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR 374

Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 405

Abbildung 4-91: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 406

Abbildung 4-92: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 407

Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 408

Abbildung 4-94: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 409

Abbildung 4-95: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 410

Abbildung 4-96: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 411

Abbildung 4-97: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 412

Abbildung 4-98: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR 413

Abbildung 4-99: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 425

Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 426

Abbildung 4-101: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 427

Abbildung 4-102: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 428

Abbildung 4-103: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 429

Abbildung 4-104: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 430

Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 431

Abbildung 4-106: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 432

Abbildung 4-107: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 433

Abbildung 4-108: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 453

Abbildung 4-109: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 454

Abbildung 4-110: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR.. 455

Abbildung 4-111: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR.. 456

Abbildung 4-112: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 457

Abbildung 4-113: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 458

Abbildung 4-114: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD..... 472

Abbildung 4-115: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 473

Abbildung 4-116: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 474

Abbildung 4-117: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 475

Abbildung 4-118: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 476

Abbildung 4-119: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 477

Abbildung 4-120: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 478

Abbildung 4-121: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 479

Abbildung 4-122: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 480

Abbildung 4-123: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 481

Abbildung 4-124: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 502

Abbildung 4-125: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 503

Abbildung 4-126: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 504

Abbildung 4-127: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 505

Abbildung 4-128: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 506

Abbildung 4-129: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 518

Abbildung 4-130: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 519

Abbildung 4-131: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 520

Abbildung 4-132: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 521

Abbildung 4-133: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 522

Abbildung 4-134: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 523

Abbildung 4-135: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 524

Abbildung 4-136: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 545

Abbildung 4-137: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 546

Abbildung 4-138: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 547

Abbildung 4-139: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 548

Abbildung 4-140: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR 549

Abbildung 4-141: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 560

Abbildung 4-142: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 561

Abbildung 4-143: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 562

Abbildung 4-144: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 563

Abbildung 4-145: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 564

Abbildung 4-146: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 565

Abbildung 4-147: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 566

Abbildung 4-148: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 567

Abbildung 4-149: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 585

Abbildung 4-150: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 586

Abbildung 4-151: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 587

Abbildung 4-152: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 599

Abbildung 4-153: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 600

Abbildung 4-154: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 601

Abbildung 4-155: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 602

Abbildung 4-156: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 603

Abbildung 4-157: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 604

Abbildung 4-158: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 605

Abbildung 4-159: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 606

Abbildung 4-160: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 607

Abbildung 4-161: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD 608

Abbildung 4-162: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 626

Abbildung 4-163: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 627

Abbildung 4-164: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „SUEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR 637

Abbildung 4-165: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „SUEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR..... 638

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Entscheidungskomitee (adjudication committee)
ACOS	Asthma-COPD-Overlap Syndrom
ACQ	Fragebogen zur Asthmakontrolle (asthma control questionnaire)
ACT	Fragebogen zur Asthmakontrolle (asthma control test)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AQLQ	Fragebogen über die asthmabezogene Lebensqualität (Asthma Quality of Life Questionnaire)
ARR	absolute Risikoreduktion
ASUI	Fragebogen über die asthmabezogene Symptomatik (Asthma Symptom Utility Index)
ATS	Amerikanische Gesellschaft für Lungenerkrankungen (American Thoracic Society)
AUC	Die Fläche unter der Kurve (area under the curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BD	Bronchodilatator
BMI	Body Mass Index
CAE	klinische Asthmaexazerbation (clinical asthma exacerbation)
CEAC	Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee)
CONSORT	Berichtsformat für klinische Studien (consolidated standards of reporting trials)
COPD	Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Lung Disease)
CRF	Prüfbogen (case report form)
CS	Kortikosteroid(e) (corticosteroid(s))
CSC	klinische Versorgungskette (Clinical Supply Chain)
CXCR2	CXC chemokine receptor 2
DDD	definierte Tagesdosen (defined daily dose)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	**Bedeutung**
DMP	zentral organisiertes Behandlungsprogramm für chronisch kranke Menschen (Disease Management Program)
DSMB	Monitoring Board für Daten und Sicherheit (Data and Safety Monitoring Board)
eCRF	elektronischer Prüfbogen (electronic case report form)
EKG	Elektrokardiogramm (electrocardiogram)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medical Agency)
EOS	Eosinophile
EPACs	Episoden mit schlechter Asthmakontrolle (episodes of poor asthma control)
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society)
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
$FEF_{25\,\% - 75\,\%}$	Forcierter exspiratorischer Flow mit 25 % – 75 % FVC (forced expiratory flow)
FeNO	Fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid (NO)
FEV_1	Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Weltweite Initiative für Asthma (Global Initiative for Asthma)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLM	Generalisiertes lineares Modell (generalized linear model)
HCG	humanes Choriongonadotropin (human chorionic gonadotropin)
hIL-5	human interleukin-5
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICC	Interklassenkorrelation (intra class correlation)
ICD-10	international classification of disease
ICS	inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Inzidenzratenverhältnis
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IU	internationale Einheit (international unit)
IVR	Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
LABA	Langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum (long-acting $beta_2$-agonist)
LS	Least squares
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
MAR	Missing at Random
MCID	geringster klinisch relevanter Unterschied (minimal clinically important difference)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified intention-to-treat
MMRM	Mixed Effect Model for Repeated Measures
MNAR	Missing not at Random
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Gesamtanzahl der Patienten
n. .	nicht signifikant
NA	nicht zutreffend
NB	Negativ-binominal
NBB	nicht berechenbar
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie

Abkürzung	**Bedeutung**
OCS	orale Kortikosteroide (oral corticosteroids)
OR	Odds Ratio
PEF	Peak flow (peak expiratory flow)
PEFR	Peak Flow Rate (peak expiratory flow rate)
RCT	randomisierte klinische Studie(n) (randomized controlled trial)
RKI	Robert-Koch Institut
ROC	receiver operating characteristics
RR	relative Risiko
s. c.	Subkutan (subcutaneous)
SABA	kurzwirksame $Beta_2$-Agonsiten (short-acting $beta_2$-agonist)
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Data Management Software
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Therapiestandard (standard of care)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TGF-β	Transformierender Wachstumsfaktor beta (transforming growth factor beta)
T_{H2}	Subgruppe der T-Helferzellen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Asthma bronchiale (ICD-10 Ziffer: J45) wird als eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege definiert, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion mit eingeschränktem Atemfluss charakterisiert ist [1].
Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten zeigen eine ausgeprägte Symptomatik mit häufigen Exazerbationen. Eosinophile geben wesentliche Informationen über die zugrundliegende Krankheitsaktivität bei Asthma [2]. Eine erhöhte Anzahl von 400 und mehr Eosinophilen pro µl Blut ist ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Asthmaexazerbationen [3; 4]. Die Häufigkeit der Exazerbationen führt zu einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [5]. Trotz aller Anstrengungen gibt es Asthmapatienten, deren Therapiebedarf von den zur Verfügung stehenden Medikamenten nicht gedeckt werden kann, und die trotz Medikation keine adäquate Risikominimierung bezüglich Exazerbationen erreichen. Etwa 10 % der Patienten zeigen auch unter maximaler Therapie aus inhalativen Kortikosteroiden (inhaled corticosteroids [ICS]) und langwirksamen $Beta_2$-Sympathomimetika (long-acting $beta_2$-agonists [LABA]) Symptome und/oder häufige Exazerbationen [6]. Treten trotz dieser intensiven Therapie weiterhin Symptome und schwerwiegende Exazerbationen auf, die die Behandlung in einer Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erfordern, liegt ein unkontrolliertes schweres Asthma vor. [7] Für diese Patienten kann eine Zusatztherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS), Anti-Immunglobulin E (Omalizumab) oder Anti-Interleukin-5 (Mepolizumab) erfolgen [7]. Von diesen Therapien sind nur Omalizumab und Mepolizumab zur Langzeitbehandlung geeignet. Aufgrund von Nebenwirkungen wie Knochenfrakturen und psychische Erkrankungen werden OCS nur kurzzeitig und in der niedrigst wirksamen Dosis empfohlen [8; 9].
Neben einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko kommt es zu einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthmapatienten [10]. Die Reduktion von Symptomen oder die Häufigkeit respiratorischer Notfälle führt zu einem verringerten Morbiditätsrisiko und zu einer gesteigerten Lebensqualität [11].

Fragestellung

Reslizumab (CINQAERO®) ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, zugelassen [12]. Das vorliegende Dossier belegt und beschreibt den medizinischen Zusatznutzen von Reslizumab bei schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“ (nachfolgend als Standard of Care [SoC] bezeichnet) [13].

Wahl der zVT

Die Therapieoptionen für Patienten mit schwerem Asthma, die nur unzureichend mit hohen Dosen an ICS in Kombination mit LABA kontrolliert sind, sind begrenzt. Asthmapatienten, die trotz der Verwendung verschiedener Behandlungsoptionen auf Therapiestufe 4 nach wie vor unzureichend kontrolliert sind, können zusätzlich auch mit niedrig dosierten oralen Kortikosteroiden (OCS) behandelt werden [14]. In beiden pivotalen Studien zu Reslizumab waren orale Kortikosteroide als zusätzliche Therapieoption sowohl zur Dauerbehandlung als auch zur Behandlung bei einer Verschlechterung der Symptome erlaubt. Daher wählt Teva eine der vom Gemeinsamen Bundesauschuss (G-BA) als zVT empfohlenen Therapieoptionen „hochdosierten ICS + LABA + ggf. OCS“.

Datenquellen

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Reslizumab beruht auf den beiden Phase-III-Zulassungsstudien C38072/3082 und C38072/3083. Beide Studien waren multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien, welche sich auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren ließen. Als Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wurden post hoc Datenanalysen und Meta-Analysen herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Reslizumab und sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

Methodik der eingeschlossenen Studien

In beiden Studien wurde die Überlegenheit von SoC + Reslizumab in der Dosierung 3,0 mg/kg Körpergewicht gegenüber SoC + Placebo in der Verringerung der Häufigkeit von klinischen Asthmaexazerbationen bei Jugendlichen und Erwachsenen (12 – 75 Jahre) mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten über 12 Monate untersucht [15]. In beiden Studien wurden die Patienten in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 52 Wochen lang intravenös (i. v.) alle 4 Wochen:

SoC + Reslizumab (3,0 mg/kg) Körpergewicht
oder
SoC + Placebo

Die Nachbeobachtungszeit betrug 90 ± 7 Tage. Die Studienpopulation in Studie C38072/3082 umfasste insgesamt 489 Patienten, die weltweit in 102 Studienzentren in 17 Ländern behandelt wurden. Es wurden 244 Patienten in die SoC + Placebo-Gruppe und 245 Patienten in die SoC + Reslizumab-Gruppe randomisiert. Die Studienpopulation in Studie C38072/3083 umfasste insgesamt 464 Patienten, die weltweit in 82 Studienzentren in 15 Ländern (unter

anderem Deutschland) behandelt wurden. Es wurden 232 Patienten in die SoC + Placebo-Gruppe und 232 Patienten in die SoC + Reslizumab-Gruppe randomisiert.

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von SoC + Reslizumab bei Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten wurde aus den beiden pivotalen Studien C38072/3082 und C38072/3083 eine Teilpopulation gebildet (modifizierte intention-to-treat-Population [mITT]). Diese mITT-Populationen stellten die zulassungsrelevante Zielpopulation dar und erfüllten die Vorgaben hinsichtlich der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT [13]:

- Patienten mussten mindestens hochdosierte ICS und LABA erhalten, um in die Studie eingeschlossen zu werden.
- Zudem wurden Patienten unter 18 Jahre ausgeschlossen.

Der Hochdosisbereich in der vorliegenden Nutzenbewertung liegt gemäß der deutschen Fachinformationen, der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und der Global Initiative of Asthma (GINA)-Leitlinie für [16-21; 14; 7]:

- Fluticason bei > 500 – 2 000 µg,
- Budesonid bei > 800 – 1 600 µg,
- Beclometason bei > 1 000 – 2 000 µg,
- Mometason bei > 400 – 800 µg und
- Ciclesonid bei 160 µg.

In der mITT befanden sich schließlich 76 bzw. 80 Patienten in der SoC + Placebo- bzw. SoC + Reslizumab-Gruppe (Studie C38072/3082). In der zweiten unabhängigen Studie C37072/3083 befanden sich 69 bzw. 59 Patienten in der SoC + Placebo- bzw. SoC + Reslizumab-Gruppe.

Es wurden Daten aus den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst.

Mortalität

In den Studien C38072/3082 und C38072/3083 wird die Dimension Mortalität über das Auftreten von Todesfällen abgebildet, die im Rahmen der Sicherheitsauswertung der Studien erfasst wurden.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über sieben verschiedene Endpunkte.

Asthmaexazerbationen

Die Kontrolle von Symptomen wurde anhand klinischer Asthmaexazerbationen (clinical asthma exacerbations [CAEs]) über 52 Wochen anhand der folgenden Endpunkte erhoben:

- Anzahl der Patienten mit CAEs,
- Häufigkeit von CAEs,
- Zeit bis zur ersten CAE.

Eine Exazerbation wurde als CAE definiert, sobald diese zu mindestens einer der folgenden Ereignisse führte:
  - Hospitalisierung,
  - Notfallbehandlung,
  - ungeplanter Arztbesuch.

Zusätzlich wurden noch die folgenden a priori geplanten kombinierten Endpunkte ausgewertet:
  - einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung,
  - einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch,
  - einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch.

Asthmabezogene Symptomatik

Die asthmabezogene Symptomatik wurde anhand des validierten Asthma Symptom Utility Index (ASUI) erhoben. Der ASUI-Score wurde über die gesamte Studiendauer bewertet.

Asthmakontrolle

Inwieweit das Asthma kontrolliert oder unkontrolliert ist, wird anhand der validierten Asthma Control Questionnaire (ACQ)-Scores erfasst. Der ACQ-5 (post hoc) beinhaltet im Vergleich zum ACQ-7 (a priori) nicht die Parameter Anwendung von kurzwirksamen $Beta_2$-Sympathomimetika (SABA) und forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1). Ein Gesamtscore von 0 spiegelt vollständig kontrolliertes Asthma wider, ein Gesamtscore von 6 hingegen hochgradig unkontrolliertes Asthma.

Anzahl der Bluteosinophilen

Patienten, deren Asthma durch erhöhte Eosinophilenwerte im Blut gekennzeichnet ist, zeigen häufig eine ausgeprägte, schwer zu kontrollierende Symptomatik mit häufigen Exazerbationen [22-24], die mit einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko

einhergehen [5]. Die Berücksichtigung von Bluteosinophilen kann zudem eine individualisierte Behandlung und das Management von Asthma erleichtern [25].

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)-Scores erhoben.

Für die Morbiditätsendpunkte ASUI, ACQ-5, ACQ-7, Anzahl der Bluteosinophilen und den Lebensqualitätsendpunkt AQLQ wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung,
- Veränderung des jeweiligen Scores über die Zeit.

Folgende Zeitpunkte wurden für diese Endpunkte erhoben:

- die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52,
- die Veränderung von Studienbeginn über die gesamten 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und
- die Veränderung von Studienbeginn zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung).

Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

Bei dem Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ wurde auf eine Responderanalyse aufgrund einer fehlenden minimal clinically important difference (MCID) verzichtet.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt in der 52-wöchigen Behandlungsphase über die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UEs)“, „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ sowie „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)“.

Sensitivitätsanalysen

Auf Einzelstudienebene wurde, a priori definiert, die Robustheit der primären Analyse des Endpunktes „Häufigkeit von CAEs“ anhand einer multiplen Imputation für fehlende Daten getestet. Mittels dieses Verfahrens wurden fehlende Werte für CAEs und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, imputiert. Die Imputation erfolgte auf unterschiedliche Weise für Patienten, die als Missing at Random (MAR) oder Missing Not at Random (MNAR) betrachtet wurden. Die primäre Analyse wurde ebenfalls mittels einer Off-Set-Variablen (exklusive der Gesamtdauer von CAEs in der Nachbeobachtungsphase) wiederholt.

Im Rahmen von Meta-Analysen wurde post hoc die Robustheit mittels eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten für alle Endpunkte geprüft.

Subgruppen-Analysen

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der mITT-Zielpopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die zwei folgenden a priori festgelegten Subgruppen: Behandlung mit OCS zu Studienbeginn (ja oder nein) und Ländereffekte (USA, Europa und Andere). Die Behandlung mit OCS bestimmt den Schweregrad der Erkrankung (GINA Stufe 4 oder 5). In GINA Stufe 4 erhalten die Patienten mittel- bis hochdosierte ICS + LABA. In GINA Stufe 5 hochdosierte ICS + LABA + OCS. Fünf weitere Subgruppen wurden post hoc definiert und umfassten die Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, die Anwendung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRA) oder Chromonen zu Studienbeginn, Alter, Geschlecht und Ethnie der Patienten.

Meta-Analyse

Die Ergebnisse der Studien C38072/3082 und C38072/3083 wurden aufgrund ihrer inhaltlichen und methodischen Vergleichbarkeit mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Die Meta-Analysen wurden mit der Software R (Version 3.3.1) ausgewertet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA beschrieben [26; 27]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [26] entsprechen die randomisierten Interventionsstudien C38072/3082 und C38072/3083 der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als „niedrig“ eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich. Bei einzelnen patientenberichteten Endpunkten kann aufgrund der subjektiven Bewertung durch den Patienten eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials [RCTs]) wurden anhand der Kriterien der Condsolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F umfassend dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in der folgenden Beschreibung des Zusatznutzens betrachtete Patientenpopulation (Zielpopulation) umfasst Patienten, die zulassungskonform behandelt wurden und die die Vorgaben des G-BA bezüglich der zVT erfüllten. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4-1. Für die Meta-Analyse werden die Maßzahlen der Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstest und I^2) nur dann berichtet sofern Heterogenität vorliegt und die Ergebnisse der Meta-Analyse daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Patientencharakteristika der mITT – Therapieeskalation mit oralen Kortikosteroiden

Gemäß dem G-BA-Beratungsgespräch sollen die Dauer und Dosierung bzw. die Änderung der OCS-Gabe dokumentiert und diskutiert werden. Die Anwendung von OCS im Rahmen einer Therapieeskalation bei Verschlechterung der Asthmasymptome (Initiierung oder Erhöhung einer OCS-Therapie) war für Patienten in beiden Studien zu jedem Zeitpunkt auf ärztliche Anweisung möglich. Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn konnten diese fortführen und individuell eskalieren. Dies wird durch die Erhebung folgender Daten verdeutlicht.

OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn und Therapieeskalation mittels OCS

Die Anzahl an Patienten mit einer Erhaltungstherapie zu Studienbeginn betrug in der Patientenpopulation „hochdosiertes ICS + LABA ± OCS“ (mITT-Population) 39 Patienten (25 %) bzw. 18 Patienten (14 %) in Studie C38072/3082 bzw. C38072/3083.

Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn eskalierten in Studie C38072/3082 individuell ihre OCS-Therapie mit niedrigen Dosen für mindestens 124 Tage.
Zu Studienbeginn erhielten 26 Patienten (34,2 %) bei SoC + Placebo bzw. 13 Patienten (16,3 %) bei SoC + Reslizumab bereits eine Erhaltungstherapie mit OCS. Unter diesen betrug die Anzahl der Patienten, die ihre OCS-Therapie während der Studie erhöhten, 14 (53,8 %) in der SoC + Placebo- bzw. 5 (38,5 %) Patienten in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 227,3 Tage (SD: 121,55) in der SoC + Placebo-Gruppe und 124,8 Tage (SD: 117,73) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 15,3 mg (SD: 10,10) bzw. 22,4 mg (SD: 9,70). Dies entspricht gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon einer niedrigen Dosierung [8; 28].

Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn eskalierten in Studie C38072/3083 individuell ihre OCS-Therapie mit niedrigen Dosen für mindestens 170 Tage.
Zu Studienbeginn erhielten 8 Patienten (11,6 %) bei SoC + Placebo bzw. 10 Patienten (16,9 %) bei SoC + Reslizumab bereits eine Erhaltungstherapie mit OCS. Unter diesen betrug die Anzahl der Patienten, die ihre OCS-Therapie während der Studie erhöhten, 5 (62,5 %) bzw. 2 (20,0 %) Patienten in der SoC + Placebo- bzw. SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 170 Tage (SD: 154,43) in der SoC + Placebo-Gruppe und 252,5 Tage (SD: 16,26) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 10,5 mg (SD: 0,51) bzw. 8,8 mg (SD: 4,42). Dies entspricht gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon einer niedrigen Dosierung [8; 28].

Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie

In Studie C38072/3082 wurde bei Patienten, die zu Studienbeginn keine OCS erhielten, eine OCS-Therapie mit niedrigen Dosen über mindestens 25 Tage initiiert.
Die OCS-Therapie wurde bei 29 (38,2 %) bzw. 33 (41,3 %) Patienten unter SoC + Placebo bzw. SoC + Reslizumab während der Studiendauer begonnen. Die mittlere Dauer der

Behandlung mit OCS betrug 26,7 Tage (SD: 28,01) in der SoC + Placebo-Gruppe und 25,9 Tage (SD: 66,73) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 32,6 mg (SD: 8,08) bzw. 30,8 mg (SD: 10,31). Dies ist gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon eine niedrige Dosierung und entspricht einer ca. 4-mal längeren Therapiedauer als der in der GINA-Leitlinie empfohlenen Stoßtherapie von 50 mg für 5 – 7 Tage bei Verschlechterung der Asthmasymptome [8; 7; 28].

In Studie C38072/3083 wurde bei Patienten, die zu Studienbeginn keine OCS erhielten, eine OCS-Therapie mit niedrigen Dosen über mindestens 11 Tage initiiert.
Die OCS-Therapie wurde bei 28 (40,6 %) bzw. 18 (30,5 %) Patienten unter SoC + Placebo bzw. SoC + Reslizumab während der Studiendauer begonnen. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 56,1 Tage (SD: 120,29) in der SoC + Placebo-Gruppe und 11,1 Tage (SD: 7,26) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 27,5 mg (SD: 9,67) bzw. 28,5 mg (SD: 18,49). Dies ist gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon eine niedrige Dosierung und entspricht einer längeren Therapiedauer als der in der GINA-Leitlinie empfohlenen Stoßtherapie von 50 mg für 5 – 7 Tage bei Verschlechterung der Asthmasymptomatik [8; 7; 28].

Darstellung der Ergebnisse für die Zielpopulation

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien C38072/3082 und C38072/3083

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Mortalität				
C38072/3082	Gesamtmortalität	NBB	Kein Todesfall während der Studienlaufzeit	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3083		NBB	Kein Todesfall während der Studienlaufzeit	
Morbidität: Anzahl der Patienten mit klinischen Asthmaexazerbationen (clinical asthma exacerbations [CAEs][2])				
C38072/3082	Hospitalisierung	3 (3,9) vs. 2 (2,5) (n [%]) OR: 0,6239 [0,101; 3,841] p = 0,6110 RR: 0,6333 [0,109; 3,687] p = 0,6113 ARR: -0,0145 [-0,070; 0,041] p = 0,6096	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	2 (2,9) vs. 1 (1,7) OR: 0,5776 [0,051; 6,535] p = 0,6574 RR: 0,5847 [0,054; 6,288] p = 0,6579 ARR: -0,0120 [-0,064; 0,039] p = 0,6469		
Meta-Analyse	Hospitalisierung	OR: 0,6069 [0,1417; 2,5989] p = 0,5009 RR: 0,6156 [0,1496; 2,5339] p = 0,5016	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Notfallbehandlung	6 (7,9) vs. 4 (5,0) OR: 0,6140 [0,166; 2,267] p = 0,4643 RR: 0,6333 [0,186; 2,157] p = 0,4651 ARR: -0,0289 [-0,106; 0,048] p = 0,4623	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	3 (4,3) vs. 1 (1,7) OR: 0,3793 [0,038; 3,748] p = 0,4068 RR: 0,3898 [0,042; 3,649] p = 0,4090 ARR: -0,0265 [-0,085; 0,032] p = 0,3726		
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	OR: 0,5456 [0,1754; 1,6968] p = 0,2953 RR: 0,5662 [0,1933; 1,6585] p = 0,2996	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	21 (27,6) vs. 15 (18,8) OR: 0,6044 [0,284; 1,284] p = 0,1904 RR: 0,6786 [0,379; 1,216] p = 0,1927 ARR: -0,0888 [-0,221; 0,043] p = 0,1872	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten**.**	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	13 (18,8) vs. 8 (13,6) OR: 0,6757 [0,259; 1,763] p = 0,4230 RR: 0,7197 [0,320; 1,6179] p = 0,4256 ARR: -0,0528 [-0,180; 0,074] p = 0,4153		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,6307 [0,3487; 1,1407] p = 0,1273 RR: 0,6924 [0,4313; 1,1114] p = 0,1279	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	8 (10,5) vs. 6 (7,5) OR: 0,6892 [0,227; 2,088] p = 0,5104 RR: 0,7125 [0,259; 1,958] p = 0,5110 ARR: -0,0303 [-0,120; 0,060] p = 0,5096	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	4 (5,8) vs. 2 (3,4) OR: 0,5702 [0,101; 3,230] p = 0,5255 RR: 0,5847 [0,111; 3,080] p = 0,5267 ARR: -0,0241 [-0,096; 0,048] p = 0,5118		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	OR: 0,6523 [0,2563; 1,6600] p = 0,3700 RR: 0,6755 [0,2848; 1,6019] p = 0,3732	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter	25 (32,9) vs. 17 (21,3) OR: 0,5505 [0,268; 1,129] p = 0,1033 RR: 0,6460 [0,380; 1,098] p = 0,1062 ARR: -0,1164 [-0,255; 0,022] p = 0,0995	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Arztbesuch		ungeplanten Arztbesuch führten.	
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	15 (21,7) vs. 9 (15,3) OR: 0,6480 [0,260; 1,612] p = 0,3509 RR: 0,7017 [0,332; 1,485] p = 0,3544 ARR: -0,0648 [-0,199; 0,069] p = 0,3420		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,5860 [0,3333; 1,0301] p = 0,0633 RR: 0,6641 [0,4307; 1,0238] p = 0,0638	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	26 (34,2) vs. 19 (23,8) OR: 0,5990 [0,298; 1,206] p = 0,1512 RR: 0,6942 [0,420; 1,146] p = 0,1537 ARR: -0,1046 [-0,246; 0,037] p = 0,1479	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter	16 (23,2) vs. 10 (16,9) OR: 0,6760 [0,280; 1,631] p = 0,3834 RR: 0,7309 [0,360; 1,486] p = 0,3866 ARR: -0,0624 [-0,201; 0,076] p = 0,3760		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Arztbesuch			
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,6277 [0,3629; 1,0856] p = 0,0957 RR: 0,7062 [0,4690; 1,0636] p = 0,0960	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
Morbidität: Häufigkeit von CAEs[1]				
C38072/3082	Hospitalisierung	0,0000 [0,0000; ∞] vs. 0,0000 [0,0000; ∞] (adjustierte CAE Rate [95 %-KI]) Rate Ratio = 0,6204 [0,1022; 3,7679] p = 0,6040	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	0,0000 [0,0000; 0,0000] vs. 0,0000 [0,0000; 0,0000] Rate Ratio = 0,3999 [0,0261; 6,1297] p = 0,5105		
Meta-Analyse	Hospitalisierung	IRR = 0,5429 [0,1242; 2,3726] p = 0,4169	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Notfallbehandlung	0,1943 [0,0555; 0,6806] vs. 0,0762 [0,0187; 0,3100] Rate Ratio = 0,3920 [0,0781; 1,9671] p = 0,2552	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs,	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Notfallbehandlung	0,0000 [NBB] vs. 0,0000 [NBB] Rate Ratio = 0,3713 [0,0383; 3,5946] p = 0,3923	die zu einer Notfallbehandlung führten.	
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	IRR = 0,3849 [0,1061; 1,3964] p = 0,1465	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	0,3308 [0,1705; 0,6421] vs. 0,2199 [0,1095; 0,4414] Rate Ratio = 0,6646 [0,3277; 1,3479] p = 0,2574	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	0,3258 [0,0892; 1,1896] vs. 0,2169 [0,0515; 0,9140] Rate Ratio = 0,6658 [0,2384; 1,8589] p = 0,4374		
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,6650 [0,3758; 1,1767] p = 0,1612	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	0,2100 [0,0754; 0,5853] vs. 0,0944 [0,0294; 0,3031] Rate Ratio = 0,4496 [0,1243; 1,6257] p = 0,2229	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	0,0000 [0,0000; 0,0000] vs. 0,0000 [0,0000; 0,0000] Rate Ratio = 0,4643 [0,0766; 2,8150] p = 0,4040		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	IRR = 0,4545 [0,1630; 1,2674] p = 0,1318	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,5078 [0,2835; 0,9095] vs. 0,2869 [0,1523; 0,5401] Rate Ratio = 0,5649 [0,2914; 1,0949] p = 0,0908	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,3836 [0,1126; 1,3068] vs. 0,2379 [0,0606; 0,9345] Rate Ratio = 0,6202 [0,2356; 1,6324] p = 0,3333		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter	IRR = 0,5820 [0,3407; 0,9940] p = 0,0475	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Arztbesuch		**u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,5264 [0,3001; 0,9234] vs. 0,2984 [0,1617; 0,5507] Rate Ratio = 0,5669 [0,3007; 1,0688] p = 0,0794	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,3847 [0,1181; 1,2529] vs. 0,2364 [0,0640; 0,8730] Rate Ratio = 0,6144 [0,2468; 1,52949 p = 0,2952		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,5820 [0,3494; 0,9694] p = 0,0376	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Geringer Zusatznutzen Aussagesicherheit: Beleg**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Morbidität: Zeit bis zur ersten CAE				
C38072/3082	Hospitalisierung	97,1 % [89,0; 99,3] vs. 97,5 % [90,4; 99,4] (Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden [95 %-KI]) HR = 0,6320 [0,1056; 3,7823] p = 0,6152	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	96,9 % [88,2; 99,2] vs. 98,1% [87,1; 99,7] HR = 0,5904 [0,0535; 6,5113] p = 0,6670		
Meta-Analyse	Hospitalisierung	HR = 0,6168 [0,1469; 2,5893] p = 0,5092	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Notfallbehandlung	91,8 % [82,6; 96,2] vs. 96,0 % [88,1; 98,7] HR = 0,6115 [0,1725; 2,1674] p = 0,4461	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	95,1% [85,6; 98,4] vs. 98,2 % [87,8; 99,7] HR = 0,3911 [0,0407; 3,7602] p = 0,4162		
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	HR = 0,5497 [0,1822; 1,6589] p = 0,2883	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	71,4 % [59,4; 80,4] vs. 80,5 % [69,7; 87,7] HR = 0,6096 [0,3141; 1,1831] p = 0,1435	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs,	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	80,0 % [68,0; 87,9] vs. 85,7 % [73,5; 92,6] HR = 0,7035 [0,2916; 1,6974] p = 0,4339	die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.	
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6421 [0,3780; 1,0905] p = 0,1012	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	88,9 % [79,1; 94,3] vs. 93,5 % [85,1; 97,2] HR = 0,6971 [0,242; 2,010] p = 0,5042	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	93,6 % [83,9; 97,6] vs. 96,3 % [85,8; 99,1] HR = 0,5841 [0,1070; 3,1891] p = 0,5347		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	HR = 0,6634 [0,2702; 1,6290] p = 0,3706	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	66,0 % [54,0; 75,7] vs. 79,1 % [68,1; 86,6] HR = 0,5662 [0,3055; 1,0493] p = 0,0707	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	76,8 % [64,4; 85,3] vs. 83,9 % [71,3; 91,3] HR = 0,6897 [0,3018; 1,5762] p = 0,3784		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6076 [0,3707; 0,9961] p = 0,0482	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	64,6 % [52,5; 74,4] vs. 76,5 % [65,3; 84,5] HR = 0,6246 [0,3454; 1,1295] p = 0,1195	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	75,3 % [62,9; 84,1] vs. 82,0% [69,2; 89,9] HR = 0,7119 [0,3230; 1,5687] p = 0,3992		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6547 [0,4076; 1,0517] p = 0,0798	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
Morbidität: ASUI-Score				
C38072/3082	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 42 (55) vs. 51 (64) (n [%]) OR: 1,5338 [0,7411; 3,1744] p = 0,2490 RR: 1,1449 [0,9081; 1,4435] p = 0,2524 ARR: 0,0922 [-0,0637; 0,2482] p = 0,2465 über 52 Wochen 43 (57) vs. 56 (70) OR: 1,8351 [0,9338; 3,6065] p = 0,0782 RR: 1,2355 [0,9736; 1,5680] p = 0,0819 ARR: 0,1369 [-0,0135; 0,2872] p = 0,0744	Keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		zu Studienende[3] 47 (62) vs. 56 (70) OR: 1,4623 [0,7382; 2,8966] p = 0,2759 RR: 1,1304 [0,9056; 1,4110] p = 0,2787 ARR: 0,0828 [-0,0655; 0,2311] p = 0,2739		
C38072/3083	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 33 (48) vs. 41 (69) OR: 3,5892 [1,4801; 8,7039] p = 0,0047 RR: 1,4661 [1,1292; 1,9034] p = 0,0041 ARR: 0,2607 [0,0952; 0,4262] p = 0,0020 über 52 Wochen 33 (48) vs. 43 (73) OR: 2,7689 [1,3112; 5,8475] p = 0,0076 RR: 1,4797 [1,1087; 1,9748] p = 0,0078 ARR: 0,2363 [0,0714; 0,4012] p = 0,0050 zu Studienende 37 (54) vs. 46 (78) OR: 2,8690 [1,3131; 6,2687] p = 0,0082 RR: 1,4118 [1,0943; 1,8215] p = 0,0080 ARR: 0,2274 [0,0682; 0,3867] p = 0,0051	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	-
Meta-Analyse	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 OR: 2,2563 [0,9839; 5,1742] p = 0,0546 RR: 1,2857 [1,0095; 1,6375] p = 0,0417	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Anzahl der ASUI-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,2079 [1,3375; 3,6447] p = 0,0020 RR: 1,3292 [1,1061; 1,5974] p = 0,0024	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ASUI-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 1,9922 [1,0314; 3,8480] p = 0,0402 RR: 1,2517 [1,0073; 1,5554] p = 0,0428	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> 0,168 (0,0267) vs. 0,256 (0,0265) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,088 [0,022; 0,153] p = 0,0092 <u>über 52 Wochen</u> 0,149 (0,0205) vs. 0,236 (0,0207) Diff. (LS MW) = 0,086 [0,041; 0,132] p = 0,0003 <u>zu Studienende[3]</u> 0,156 (0,0282) vs. 0,248 (0,0288) Diff. (LS MW) = 0,091 [0,028; 0,155] p = 0,0050	**Signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	-[4]
C38072/3083	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> 0,116 (0,0343) vs. 0,222 (0,0344) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,106 [0,045; 0,167] p = 0,0008 <u>über 52 Wochen</u> 0,113 (0,0310) vs. 0,179 (0,0306) Diff. (LS MW) = 0,066 [0,021; 0,111] p = 0,0041 <u>zu Studienende</u> 0,109 (0,0391) vs. 0,187 (0,0391)	**Signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		Diff. (LS MW) = 0,078 [0,017; 0,138] p = 0,0121		
Meta-Analyse	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = 0,0977 [0,0534; 0,1419] p < 0, 0001 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = 0,0757 [0,0440; 0,1075] p < 0, 0001 zu Studienende Diff. (LS MW) = 0,0841 [0,0409; 0,1274] p = 0,0004	**Signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	-
Morbidität: ACQ-5-Score				
C38072/3082	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Woche 52 41 (54) vs. 53 (66) (n [%]) OR: 1,7689 [0,8624; 3,6284] p = 0,1197 RR: 1,2029 [0,9505; 1,5224] p = 0,1242 ARR: 0,1242 [-0,0307; 0,2790] p = 0,1160 über 52 Wochen 49 (54) vs. 59 (74) OR: 1,4908 [0,7488; 2,9681] p = 0,2538 RR: 1,1288 [0,9146; 1,3932] p = 0,2590 ARR: 0,0842 [-0,0604; 0,2287] p = 0,2538 zu Studienende 46 (61) vs. 59 (74) OR: 1,7712 [0,8963; 3,5004] p = 0,1000 RR: 1,2024 [0,9628; 1,5071] p = 0,1039 ARR: 0,1242 [-0,023; 0,2706 9 p = 0,0965	Keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Woche 52 31 (45) vs. 43 (73) OR: 5,5484 [2,1495; 14,3221] p < 0,0001 RR: 1,6368 [1,2532; 2,1378] p < 0,0001 ARR: 0,3346 [0,1749; 0,4942] p < 0,0001 über 52 Wochen 43 (62) vs. 44 (75) OR: 1,7054 [0,7930; 3,6678] p = 0,1718 RR: 1,1793 [0,9327; 1,4912] p = 0,1682 ARR: 0,1134 [-0,0462; 0,2730] p = 0,1638 zu Studienende 38 (55) vs. 48 (81) OR: 3,4450 [1,5303; 7,7551] p = 0,0028 RR: 1,4558 [1,1407; 1,8581] p = 0,0025 ARR: 0,2547 [0,1004; 0,4090] p = 0,0012	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab von Studienbeginn zu Woche 52 und zu Studienende.**	-
Meta-Analyse	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Woche 52 OR: 2,9995 [0,9802; 9,1784] p = 0,0542 RR: 1,3938 [1,0310; 1,8843] p = 0,0309	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-5-Responder	über 52 Wochen OR: 1,5832 [0,9488; 2,6418] p = 0,0786 RR: 1,1511 [0,9842; 1,3463] p = 0,0783	**Kein signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Studienende OR: 2,3781 [1,2441; 4,5454] p = 0,0088 RR: 1,3140 [1,0900; 1,5841] p = 0,0042	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,963 (0,1630) vs. -1,403 (0,1619) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,440 [-0,836; -0,043] p = 0,0300 über 52 Wochen -0,931 (0,1288) vs. -1,299 (0,1300) Diff. (LS MW) = -0,368 [-0,654; -0,081] p = 0,0122 zu Studienende -0,818 (0,1706) vs. -1,273 (0,1735) Diff. (LS MW) = -0,455 [-0,834; -0,076] p = 0,0190	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	-
C38072/3083	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,709 (0,2224) vs. -1,246 (0,2248) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,537 [-0,935; -0,138] p = 0,0087 über 52 Wochen -0,777 (0,2013) vs. -1,020 (0,2004) Diff. (LS MW) = -0,243 [-0,534; 0,048] p = 0,1013 zu Studienende -0,687 (0,2508) vs. -1,095 (0,2516) Diff. (LS MW) = -0,409 [-0,794; -0,023] p = 0,0380	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab zu Woche 52 und zu Studienende.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = -0,4884 [-0,7668; -0,2100] p = 0,0006 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = -0,3064 [-0,5085; -0,1043] p= 0,0030 zu Studienende Diff. (LS MW) = -0,4324 [-0,7002; -0,1645] p = 0,0016	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	-
Morbidität: ACQ-7-Score				
C38072/3082	Anzahl der ACQ-7-Responder	zu Woche 52 39 (51) vs. 52 (65) (n [%]) OR: 1,8667 [0,9193; 3,7903] p = 0,0841 RR: 1,2407 [0,9679; 1,5905] p = 0,0887 ARR: 0,1401 [-0,0169; 0,2971] p = 0,0802 über 52 Wochen 43 (57) vs. 57 (71) OR: 1,8443 [0,9473; 3,5905] p = 0,0717 RR: 1,2427 [0,9778; 1,5795] p = 0,0757 ARR: 0,1392 [-0,0104; 0,2887] p = 0,0682 zu Studienende 44 (58) vs. 58 (73) OR: 1,8574 [0,9428; 3,6385] p = 0,0711 RR: 1,2358 [0,9789; 1,5601] p = 0,0750 ARR: 0,1383 [-0,0100; 0,2866] p = 0,0675	Keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Anzahl der ACQ-7-Responder	zu Woche 52 31 (45) vs. 44 (75) OR: 6,6237 [2,4506; 17,9032] p < 0,0001 RR: 1,6748 [1,2872; 2,1792] p < 0,0001 ARR: 0,3546 [0,1985; 0,5106] p < 0,0001 über 52 Wochen 38 (55) vs. 44 (75) OR: 2,3158 [1,0866; 4,9354] p = 0,0296 RR: 1,3345 [1,0306; 1,7281] p = 0,0286 ARR: 0,1869 [0,0248; 0,3490] p = 0,0238 zu Studienende 37 (54) vs. 49 (83) OR: 4,1054 [1,7886; 9,4230] p < 0,0001 RR: 1,5263 [1,1932; 1,9252] p < 0,0001 ARR: 0,2864 [0,1341; 0,4386] p < 0,0001	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-
Meta-Analyse	Anzahl der ACQ-7-Responder	zu Woche 52 OR: 3,3454 [0,9680; 11,5610] p = 0,0563 RR: 1,4368 [1,0706; 1,9282] p = 0,0158	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-7-Responder	über 52 Wochen OR: 2,037 [1,2355; 3,3586] p = 0,0053 RR: 1,2844 [1,0773; 1,5312] p = 0,0053	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Anzahl der ACQ-7-Responder	zu Studienende OR: 2,6557 [1,2249; 5,7575] p = 0,0134 RR: 1,3681 [1,1124; 1,6825] p = 0,0030	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,801 (0,1467) vs. -1,205 (0,1454) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,404 [-0,759; -0,048] p = 0,0264 über 52 Wochen -0,786 (0,1190) vs. -1,128 (0,1196) Diff. (LS MW) = -0,342 [-0,608; -0,075] p = 0,0124 zu Studienende -0,690 (0,1520) vs. -1,094 (0,1542) Diff. (LS MW) = -0,404 [-0,742; -0,066] p = 0,0196	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-
C38072/3083	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,521 (0,1973) vs. -1,032 (0,1998) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,510 [-0,859; -0,162] p = 0,0045 über 52 Wochen -0,599 (0,1801) vs. -0,867 (0,1801) Diff. (LS MW) = -0,268 [-0,527; -0,008] p = 0,0431 zu Studienende -0,513 (0,2209) vs. -0,902 (0,2226) Diff. (LS MW) = -0,389 [-0,729; -0,049] p = 0,0254	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = -0,4583[-0,7047; -0,2119] p = 0,0003 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = -0,3039 [-0,4882; -0,1196] p = 0,0012 zu Studienende Diff. (LS MW) = -0,3965 [-0,6342 ; -0,1588] p = 0,0011	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-
Morbidität: Anzahl der Bluteosinophilen				
C38072/3082	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,253 (0,0422) vs. -0,660 (0,0414) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,406 [-0,514; -0,298] p < 0,0001 über 52 Wochen -0,224 (0,0310) vs. -0,674 (0,0307) Diff. (LS MW) = -0,450 [-0,523; -0,377] p < 0,0001 zu Studienende -0,229 (0,0469) vs. -0,652 (0,0473) Diff. (LS MW) = 0,424 [-0,528; -0,319] p < 0,0001	**Signifikante Reduktion der Anzahl der Bluteosinophilen unter SoC + Reslizumab.**	-
C38072/3083	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,131 (0,0739) vs. -0,681 (0,0769) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,550 [-0,722; -0,377] p < 0,0001 über 52 Wochen -0,106 (0,0537) vs. -0,677 (0,0539) Diff. (LS MW) = -0,571 [-0,660; -0,482] p < 0,0001 zu Studienende -0,121 (0,0964) vs. -0,679 (0,0968)	**Signifikante Reduktion der Anzahl der Bluteosinophilen unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		Diff. (LS MW) = -0,558 [-0,707; -0,410] p < 0,0001		
Meta-Analyse	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> Diff. (LS MW) = -0,4618 [-0,5994 ; -0,3243] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> Diff. (LS MW) = -0,5077 [-0,6262; -0,3893] p < 0,0001 <u>zu Studienende</u> Diff. (LS MW) = -0,4804 [-0,6100; -0,3507] p < 0,0001	**Signifikante Reduktion der Anzahl der Bluteosinophilen unter SoC + Reslizumab.**	**-**
Lebensqualität: AQLQ-Score				
C38072/3082	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Woche 52</u> 41 (54) vs. 52 (65) (n [%]) OR: 1,6488 [0,8087; 3,3614] p = 0,1689 RR: 1,1802 [0,9298; 1,4981] p = 0,1733 ARR: 0,1103 [-0,0457; 0,2662] p = 0,1657 <u>über 52 Wochen</u> 41 (54) vs. 54 (58) OR: 1,7960 [0,9065; 3,5584] p = 0,0932 RR: 1,2304 [0,9627; 1,5725] p = 0,0976 ARR: 0,1331 [-0,0206; 0,2867] p = 0,0896 <u>zu Studienende</u> 44 (58) vs. 54 (68) OR: 1,5062 [07559; 3,0013] p = 0,2443 RR: 1,1465 [0,9092; 1,4458] p = 0,2479 ARR: 0,0908 [-0,0613; 0,2430] p = 0,2421	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Woche 52</u> 33 (48) vs. 41 (69) OR: 3,8826 [1,5493; 9,7297] p = 0,0038 RR: 1,4706 [1,1386; 1,8995] p = 0,0031 ARR: 0,2678 [0,1036; 0,4319] p = 0,0014 <u>über 52 Wochen</u> 37 (54) vs. 42 (71) OR: 2,4449 [1,1069; 5,4004] p = 0,0270 RR: 1,3415 [1,0369; 1,7356] p = 0,0254 ARR: 0,1944 [0,0298; 0,3590] p = 0,0206 <u>zu Studienende</u> 37 (54) vs. 43 (73) OR: 2,7117 [1,2105; 6,0746] p = 0,0153 RR: 1,3735 [1,0660; 1,7696] p = 0,0141 ARR: 0,2126 [0,0501; 0,3751] p = 0,0103	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	-
Meta-Analyse	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 2,4041 [1,0443; 5,5346] p = 0,0392 RR: 1,3108 [1,0566; 1,6261] p = 0,0139	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,0487 [1,2208; 3,4379] p = 0,0066 RR: 1,2821 [1,0734; 1,5313] p = 0,0061	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
			Lebensqualität.	
	Anzahl der AQLQ-Responder	zu Studienende OR: 1,9441 [1,0981; 3,4421] p = 0,0226 RR: 1,2455 [1,0441; 1,4857] p = 0,0147	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,729 (0,1578) vs. 1,163 (0,1584) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,433 [0,063; 0,804] p = 0,0223 über 52 Wochen 0,706 (0,1386) vs. 1,147 (0,1408) Diff. (LS MW) = 0,441 [0,132; 0,749] p = 0,0054 zu Studienende 0,719 (0,1661) vs. 1,112 (0,1693) Diff. (LS MW) = 0,392 [0,022; 0,762] p = 0,0380	**Signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität unter SoC + Reslizumab.**	-
C38072/3083	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,556 (0,2277) vs. 1,040 (0,2269) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,484 [0,121; 0,846] p = 0,0094 über 52 Wochen 0,607 (0,2168) vs. 0,942 (0,2149) Diff. (LS MW) = 0,335 [0,026; 0,644] p = 0,0337 zu Studienende 0,628 (0,2407) vs. 1,051 (0,2408) Diff. (LS MW) = 0,424 [0,066; 0,782] p = 0,0208	**Signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = 0,4591 [0,2024; 0,7158] p = 0,0005 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = 0,3879 [0,1718; 0,6040] p = 0,0004 zu Studienende Diff. (LS MW) = 0,4086 [0,1537; 0,6634] p = 0,0017	**Signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität unter SoC + Reslizumab.**	-
Sicherheit: Nebenwirkungen				
C38072/3082	UEs	67 (88,1) vs. 64 (80,0) (n [%]) OR: 0,5373 [0,2216; 1,3027] p = 0,1692 RR: 0,9075 [0,7912; 1,0408] p = 0,1651 ARR: -0,0816 [-0,1954; 0,0323] p = 0,1602	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen.	Kein Schaden
C38072/3083		54 (78,2) vs. 44 (74,5) OR: 0,8148 [0,3593; 1,8481] p = 0,6240 RR: 0,9529 [0,7848; 1,1570] p = 0,6262 ARR: -0,0368 [-0,1846; 0,1109] p = 0,6249		
Meta-Analyse		OR: 0,6725 [0,3686; 1,2270] p = 0,1959 RR: 0,9223 [0,8246; 1,0316] p = 0,1571	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen.**	**Kein Schaden**
C38072/3082	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	4 (5,2) vs. 2 (2,5) (n [%]) OR: 0,4615 [0,0820; 2,5965] p = 0,3803 RR: 0,4750 [0,0896; 2,5185] p = 0,3817 ARR: -0,0276 [-0,0884; 0,0331] p = 0,3727	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch	Kein Schaden

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083		3 (4,3) vs. 3 (5,0) OR: 1,1786 [0,2287; 6,0725] p = 0,8443 RR: 1,1695 [0,2552; 5,5773] p = 0,8443 ARR: 0,0074 [-0,0665; 0,0812] p = 0,8450	führten.	
Meta-Analyse		OR: 0,7558 [0,2301; 2,4822] p = 0,6445 RR: 0,7677 [0,2455; 2,4008] p = 0,6495	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten.**	**Kein Schaden**
C38072/3082	SUEs	12 (15,7) vs. 5 (6,2) (n [%]) OR: 0,3556 [0,1189; 1,0631] p = 0,0643 RR: 0,3958 [0,1464; 1,0705] p = 0,0679 ARR: -0,0954 [-0,1930; 0,0023] p = 0,0555	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.	Kein Schaden
C38072/3083		7 (10,1) vs. 6 (10,1) OR: 1,0027 [0,3174; 3,1681] p = 0,9963 RR: 1,0024 [0,3566; 2,8179] p = 0,9963 ARR: 0,0002 [-0,1047; 0,1052] p = 0,9963		
Meta-Analyse		OR: 0,5879 [0,2128; 1,6241] p = 0,3055 RR: 0,6231 [0,2504; 1,5502] p = 0,3090	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.**	**Kein Schaden**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)

Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Angabe der Aussagesicherheit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

[2] Umfasst sog. bestätigte CAEs (clinical asthma exacerbations, klinische Asthmaexazerbationen), die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

[3] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

[4] Diese Endpunkte wurden unterstützend dargestellt. Ein Zusatznutzen wird nicht abgeleitet.

mITT = modifizierte intention-to-treat, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), GINA = Global Initiative for Asthma (weltweite Initiative für Asthma), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppen und jeweiligen Studie, KI = Konfidenzintervall, NBB = nicht berechenbar, CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), vs. = versus, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, ARR = absolute Risikoreduktion, HR = Hazard Ratio, ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LS = least squares, MW = Mittelwert, SE = standard error (Standardfehler), Diff. LS MW = Differenz des LS MW, ACQ = Asthma Control Questionnaire, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen (Anzahl der Patienten mit CAEs, Responderanalysen der Fragebögen ACQ-5, ACQ-7, AQLQ, ASUI, Anzahl der UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs) die OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ basieren auf negativ Binomial-Regression. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ wurde anhand einer stratifizierten Cox-Regression (OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographische Region) beurteilt. Kontinuierliche Variablen (Veränderung zu Studienbeginn des ACQ-5, ACQ-7, AQLQ, ASUI, Anzahl der Bluteosinophilen) beruhen auf einem Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) und sind adjustiert nach Behandlungsgruppe, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und Studienbesuch sowie den Stratifikationsfaktoren geographische Region und OCS-Anwendung zu Studienbeginn als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte. Die unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für wiederholte Messungen angenommen. Die Interferenzstatistik basierte auf einer Kovarianz-Analyse (Analysis of Covariance [ANCOVA]) und ist adjustiert nach Behandlungsgruppe, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region als fixe Effekte und den Werten zu Studienbeginn als Kovariate. Die Meta-Analyse: Ergebnisse der Studie C38072/3082 und C38072/3083 wurden hier in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ausgewertet.

Quelle: Analyse mITT und Meta-Analyse mITT [29; 30]

Die signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse der Zielpopulation mITT der Tabelle 4-1 werden im Folgenden beschrieben.

Mortalität

In beiden Studien verstarb kein Patient der mITT in der SoC + Placebo- und SoC + Reslizumab-Gruppe. Eine Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht möglich und der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Morbidität

Über die Endpunkte „Anzahl der Patienten mit CAEs“, „Häufigkeit des Auftretens von CAEs“ und „Zeit bis zur ersten CAE“ wurden Exazerbationen operationalisiert und hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens bewertet.

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“
Zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt “Häufigkeit von CAEs“
Für „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und /oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“ liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vor, da für diesen patientenrelevanten Endpunkt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden konnte.

In den 52-wöchigen Studien wurde das Verhältnis der Häufigkeiten von CAEs, die sog. Rate Ratio (Ratenverhältnis), verglichen. In der Meta-Analyse zeigte sich, dass das Inzidenzratenverhältnis (IRR) unter SoC + Reslizumab für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder Arztbesuch signifikant um 42 % geringer war als unter SoC + Placebo (IRR = 0,5820; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,3494; 0,9694] p = 0,0376).

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“
Neben der Anzahl an Patienten mit CAEs und der Häufigkeit von CAEs wurde auch die Zeit bis zum ersten Auftreten einer CAE erfasst.
Zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt „Asthmasymptomatik“
Der Einfluss der Therapie auf die asthmabezogene Symptomatik wurde mittels des ASUI-Scores bestimmt. Anhand von 11 Fragen werden Häufigkeit und Intensität von Symptomen wie Keuchen, Husten, Kurzatmigkeit, aber auch Nebenwirkungen der eingenommenen Asthmamedikation erfasst. Der ASUI-Score wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 bis 1

abgebildet, je niedriger der Score, desto schwerer sind die Asthmasymptome. Eine Bewertung der ASUI fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.

ASUI-Responder
Anhand von Responderanalysen wurde die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im ASUI post hoc überprüft. Der geringste klinisch relevante Unterschied (MCID) des ASUI-Scores beträgt 0,09 Punkte des Gesamtscores [31]. Eine Auswertung der ASUI-Responder fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.
Es zeigte sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“, „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ und ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ in der Meta-Analyse.
Für den Vergleich von Studienbeginn zu Woche 52 war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erreichen, unter Reslizumab + SoC signifikant um 29 % höher als unter SoC + Placebo (Relatives Risiko (RR) = 1,2857; 95 %-KI [1,0095; 1,6375]; p = 0,0417). Für den Vergleich von Studienbeginn über 52 Wochen war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erreichen, unter Reslizumab + SoC signifikant um 33 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,3292; 95 %-KI [1,1061; 1,5974]; p = 0,0024). Für den Vergleich von Studienbeginn über 52 Wochen war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erreichen, unter Reslizumab + SoC signifikant um 25 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2517; 95 %-KI [1,0073; 1,5554]; p = 0,0428).

Veränderung des ASUI
Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ASUI-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo und die Patienten erfuhren demnach eine Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik.
Die Meta-Analyse zeigte, dass der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Asthmasymptomatik von Studienbeginn zu Woche 52 statistisch signifikant verbessert war zugunsten von SoC + Reslizumab (Differenz des least squares Mittelwert (LS MW) = 0,0977; 95 %-KI [0,0534; 0,1419]; p < 0,0001). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant verbessert unter SoC + Reslizumab. Die Differenz des LS MW betrug 0,0757 (95 %-KI [0,0440; 0,1075]; p < 0,0001). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von 0,0841 (95 %-KI [0,0409; 0,1274]; p = 0,0001) gemessen.

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt „Asthmakontrolle“
Die Fragebögen ACQ-7 und ACQ-5 sind für die Beurteilung der Symptomatik bei Asthmatikern validiert [32]. Die Fragebögen beinhalten beispielsweise Fragen bezüglich pfeifenden Atemgeräuschen, Kurzatmigkeit, nächtlichem Erwachen oder Einschränkungen von Alltagaktivitäten. Das Ansprechen auf eine Therapie (Asthmakontrolle) wird anhand der Gesamtscores des ACQ-5 und ACQ-7 bestimmt. Dabei spiegelt ein Gesamtscore von mindestens 1,5 ein „unkontrolliertes Asthma“ wider. Eine Bewertung der ACQ-5 und ACQ-7 fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.

ACQ-5-Responder
Ein Kriterium für die klinische Relevanz ist eine Verbesserung um 0,5 Punkte des ACQ-5-Gesamtscores (MCID) [33]. Eine Auswertung der ACQ-5-Responder fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.
Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab zu Studienende in der Meta-Analyse vor. Es zeigte sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ und „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“.
Zu Woche 52 war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 unter SoC + Reslizumab zu erfahren signifikant um 39 % erhöht (RR = 1,3938; 95 %-KI [1,0310; 1,8843]; p = 0,0309). Zu Studienende war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 unter SoC + Reslizumab zu erfahren signifikant um 31 % erhöht (RR = 1,3140; 95 %-KI [1,0900; 1,5841]; p = 0,0042).

Veränderung des ACQ-5
Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Asthmakontrolle im Vergleich zu SoC + Placebo.
Nach einer 52-wöchigen Behandlung zeigte sich in der Meta-Analyse bezüglich der Veränderung des ACQ-5-Scores ein signifikanter Vorteil von SoC + Reslizumab gegenüber SoC + Placebo. In Bezug auf die Asthmakontrolle von Studienbeginn zu Woche 52 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil von SoC + Reslizumab gegenüber SoC + Placebo (Differenz der LS MW = -0,4884 (95 %-KI [-0,7668; -0,2100]; p = 0,0006). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verändert. Die Differenz des LS MW betrug -0,3064 (95 %-KI [-0,5085; -0,1043]; p = 0,0030). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von -0,4324 (95 %-KI [-0,7002; -0,1645]; p = 0,0016) gemessen.

ACQ-7-Responder
Ein Kriterium für die klinische Relevanz ist eine Verbesserung um 0,5 Punkte des ACQ-7-Gesamtscores (MCID) [33]. Eine Auswertung der ACQ-7-Responder fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.
Es zeigte sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende in der Meta-Analyse. Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu Woche 52 zu erfahren, war signifikant um 44 % höher unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo (RR = 1,4368; 95 %-KI [1,0706; 1,9282]; p = 0,0158). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 über die 52-wöchige Behandlungszeit zu erfahren, war signifikant um 28 % höher unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo (RR = 1,2844; 95 %-KI [1,0773; 1,5312]; p = 0,0053). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu Studienende zu erfahren, war signifikant um 37 % höher unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo (RR = 1,3681; 95 %-KI [1,1124; 1,6825]; p = 0,0030).

Veränderung des ACQ-7
Der ACQ-7-Score dient der Beurteilung der Asthmakontrolle und beinhaltet neben den Fragen, die sich auch im ACQ-5 finden, die Beurteilung der FEV_1 und die Anwendung von SABA. Gemäß der Disease Management Program (DMP)-Richtlinie des G-BA muss bei Erwachsenen für die Diagnosestellung von Asthma, neben anderen Kriterien, ein Nachweis der Lungenobstruktion bei FEV_1/forcierte Vitalkapazität (FVC) ≤ 70 % und ein Nachweis der Reversibilität durch Zunahme der FEV_1 um mindestens 15 % und mindestens 200 ml nach Inhalation eines kurz wirksamen $Beta_2$-Sympathomimetikums erfüllt sein.
Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte insgesamt zu einer statistisch signifikanten Veränderung des ACQ-7-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Patienten waren demnach signifikant besser kontrolliert.
Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Asthmakontrolle von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten SoC + Reslizumab verändert (Differenz der LS MW = -0,4583 (95 %-KI [-0,7047; -0,2119] p = 0,0003). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verbessert. Die Differenz des LS MW betrug -0,3039 (95 %-KI [-0,4882; -0,1196]; p = 0,0012). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von -0,3965 gemessen (95 %-KI [-0,6342; -0,1588]; p = 0,0011).

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt „Anzahl von Bluteosinophilen“
Die Messung von Bluteosinophilen kann eine individualisierte Behandlung und das Management von Asthma erleichtern [25]. Eine Bewertung der Anzahl der Bluteosinophilen fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.
Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Bluteosinophilen im Vergleich zu SoC + Placebo.
Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten SoC + Reslizumab verändert (Differenz der LS MW = -0,4618; 95 %-KI [-0,5994; -0,3243]; p < 0,0001). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant unter SoC + Reslizumab verändert. Die Differenz des LS MW betrug -0,5077 (95 %-KI [-0,6262; -0,3893]; p < 0,0001). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von -0,4804 gemessen (95 %-KI [-0,6100; -0,3507]; p < 0,0001).

Lebensqualität

Einfluss von Reslizumab auf den Endpunkt „asthmabezogene Lebensqualität“
Ein Maß der asthmabezogenen Lebensqualität ist der AQLQ-Score. Der AQLQ beinhaltet 32 Fragen zu den vier Bereichen „Einschränkung der Aktivitäten [11 Fragen]“, „Asthmasymptomatik [12 Fragen]“, „Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand [5 Fragen]“ und „Einfluss von Umwelteinflüssen [4 Fragen]“. Der AQLQ gibt demnach eine Antwort auf die Frage, wie stark die Asthmasymptome, wie beispielsweise Atemnot, den Alltag des Patienten beeinflussen. Eine Bewertung der AQLQ fand von Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.

AQLQ-Responder
Die MCID des AQLQ-Scores beträgt 0,5 Punkte des Gesamtscores [34]. Eine Auswertung der AQLQ-Responder fand zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.
Es zeigte sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für „AQLQ-Responder".
Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigten für alle drei Zeitpunkte (zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende) einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten hatten eine um 31 % signifikant höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität als unter SoC + Placebo im Vergleich von Studienbeginn zu Woche 52 (RR = 1,3108 [1,0566; 1,6261]; p = 0,0139). Von Studienbeginn über 52 Wochen bestand eine 28 % signifikant höhere Responder-Ratio unter SoC + Reslizumab (RR = 1,2821 [1,0734; 1,5313]; p = 0,0061). Zu Studienende war die Responder-Ratio signifikant um 25 % unter SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo erhöht (RR = 1,2455 [1,0441; 1,4857]; p = 0,0147).

Veränderung des AQLQ
Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte insgesamt zu einer statistisch signifikanten Veränderung des AQLQ-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo.
In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben von Studienbeginn zu Woche 52 und über 52 Wochen, zeigt sich für Patienten unter SoC + Reslizumab ein statistisch signifikanter Vorteil (Differenz der LS MW = 0,4591; 95 %-KI [0,2024; 0,7158]; p = 0,0005 und Differenz des LS MW = 0,3879 (95 %-KI [0,1718; 0,604]; p = 0,0004). Zu Studienende wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von 0,4086 gemessen (95 %-KI [0,1537; 0,6634]; p = 0,0017).

Sicherheit

Bewertung der Sicherheit von Reslizumab anhand des Auftretens von UEs
In der Meta-Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab ein vergleichbares Risiko für ein UE (RR = 0,9223; 95 %-KI [0,8246; 1,0316]; p = 0,1571).

Bewertung der Sicherheit von Reslizumab anhand des Auftretens von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs
In der Meta-Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo kein signifikanter Unterschied (RR = 0,9253; 95 %-KI [0,2909; 2,9429]; p = 0,8953). Insgesamt konnten lediglich 7 Ereignisse unter SoC + Placebo und 5 Ereignisse unter SoC + Reslizumab beobachtet werden.

Bewertung der Sicherheit von Reslizumab anhand des Auftretens von SUEs
In der Meta-Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab ein vergleichbares Risiko für ein SUE (RR = 0,6231; 95 %-KI [0,2504; 1,5502]; p = 0,3090).

Sensitivitätsanalysen

Für alle oben beschriebenen Endpunkte ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Die Daten sind als robust anzusehen.

Auf Einzelstudienebene ergaben sich für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ ebenfalls keine abweichenden Ergebnisse. Die Daten sind als robust anzusehen.

Subgruppenanalysen

Es wurden Effektmodifikationen der sieben Subgruppen „Anwendung von OCS zu Studienbeginn (spiegelt den „Schweregrad der Erkrankung“ wider)“, „Ländereffekte (USA vs. Europa vs. Andere)“, „Geschlecht“, „Alter (18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“, „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn (ja vs. nein)“, „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn (ja vs. nein)“ und „Ethnie (Kaukasier vs. Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner vs. Asiaten vs. Andere)“ untersucht. Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,2 wird als Hinweis und ein p-Wert < 0,05 als Beleg unterschiedlicher Effekte eingestuft. Liegt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, wird der Gesamtschätzer auf Einzelstudienebene und auf meta-analytischer Ebene berichtet. Es werden im Folgenden die Subgruppenergebnisse für Endpunkte mit Ableitung eines Zusatznutens auf Einzelstudienebene beschrieben und diskutiert.

Es werden nur die Subgruppen zusammenfassend dargestellt, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation in der Meta-Analyse zeigten (Interaktionstest p < 0,2) und für die ein Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzbewertung abgeleitet wird (Tabelle 4-2). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse (Endpunkte mit Zusatznutzen)

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse			
		Placebo N = 76 bzw. N = 69	**Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplantem Arztbesuch führten			
Ethnie			
Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplantem Arztbesuch führten	p-Wert des Interaktionstests: IRR: 0,0616		
	Kaukasier	IRR	0,66 [0,38; 1,16] p = 0,1497
	Asiaten	IRR	0,10 [0,00; 2,88] p = 0,1775
	Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner	IRR	2,61 [0,49; 13,78] p = 0,2582
	Andere	IRR	**0,08 [0,01; 0,73] p = 0,0244**
	Gesamtschätzer	IRR	0,61 [0,28; 1,34] p = 0,221
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52			
Geschlecht			
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: RR: 0,1598		
	Weiblich	RR	**1,41 [1,12; 1,77] p = 0,0037**
	Männlich	RR	1,10 [0,85; 1,42] p = 0,4750
	Gesamtschätzer	RR	**1,26 [1,04; 1,53] p = 0,0199**

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse				
			Placebo N = 76 bzw. N = 69	**Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen				
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: RR: 0,1845			
	Tiotropium Ja	RR	1,00 [0,65; 1,53] p = 1,0000	
	Tiotropium Nein	RR	**1,38 [1,13; 1,68] p = 0,0016**	
	Gesamtschätzer	RR	**1,30 [1,09; 1,56] p = 0,0042**	
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende				
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0572; RR: 0,0420			
	LTRA/Chromone Ja	OR	0,90 [0,37; 2,20] p = 0,8134	
		RR	0,97 [0,75; 1,26] p = 0,8143	
	LTRA/Chromone Nein	OR	**2,94 [1,28; 6,74] p = 0,0109**	
		RR	**1,45 [1,09; 1,93] p = 0,0109**	
	Gesamtschätzer	OR	1,81 [0,85; 3,86] p = 0,1232	
		RR	1,21 [0,93; 1,56] p = 0,1573	
Geschlecht				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0650; RR: 0,0634			
	Weiblich	OR	**2,93 [1,48; 5,79] p = 0,002**	
		RR	**1,42 [1,13; 1,75] p = 0,002**	
	Männlich	OR	1,08 [0,47; 2,44] p = 0,8613	

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse				
			Placebo N = 76 bzw. N = 69	**Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	1,02 80,79; 1,33] p = 0,8735	
	Gesamtschätzer	OR	1,91 [0,98; 3,72] p = 0,0575	
		RR	1,23 [0,99; 1,52] p = 0,0615	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen				
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1393; RR: 0,0434			
	Tiotropium Ja	OR	0,42 [0,07; 2,66] p = 0,3592	
		RR	0,83 [0,61; 1,13] p = 0,2482	
	Tiotropium Nein	OR	**1,80 [1,05; 3,08] p = 0,0334**	
		RR	**1,20 [1,01; 1,41] p = 0,0344**	
	Gesamtschätzer	OR	1,60 [0,95; 2,69] p = 0,0745	
		RR	1,0793 [0,8879; 1,3120] p = 0,4436	
Schweregrad der Erkrankung				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0972 ; RR: 0,1705			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	OR	0,66 [0,21; 2,07] p = 0,4773	
		RR	0,88 [0,57; 1,36] p = 0,5677	
	Hochdosierte ICS + LABA	OR	**1,95 [1,09; 3,49] p = 0,0242**	
		RR	**1,22 [1,02; 1,46] p = 0,0273**	
	Gesamtschätzer	OR	1,50 [0,82; 2,73] p = 0,1844	
		RR	1,16 [0,99; 1,37] p = 0,0684	

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse				
			Placebo N = 76 bzw. N = 69	**Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende				
Alter				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1804			
	18 – 64 Jahre	OR	**2,09 [1,11; 3,93] p = 0,0215**	
	≥ 65 Jahre	OR	**11,00 [1,05; 114,77] p = 0,0451**	
	Gesamtschätzer	OR	**2,30 [1,29; 4,07] p = 0,0044**	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52				
Geographische Region				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: RR: 0,1360			
	USA	RR	2,03 [0,93; 4,41] p = 0,0735	
	Europa	RR	**1,61 [1,26; 2,06] p = 0,0002**	
	Andere	RR	1,06 [0,72; 1,55] p = 0,7760	
	Gesamtschätzer	RR	**1,39 [1,04; 1,85] p = 0,0265**	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen				
Alter				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1434; RR: 0,1308			
	18 – 64 Jahre	OR	**1,85 [1,10; 3,11] p = 0,0213**	
		RR	**1,23 [1,03; 1,47] p = 0,0201**	
	≥ 65 Jahre	OR	**9,22 [1,14; 74,63] p = 0,0372**	
		RR	3,38 [0,92; 12,34] p = 0,0660	
	Gesamtschätzer	OR	**2,03 [1,22; 3,37] p = 0,0062**	

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse				
			Placebo N = 76 bzw. N = 69	**Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	**1,25 [1,05; 1,49] p = 0,0108**	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende				
Geographische Region				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1933; RR: 0,0432			
	USA	OR	3,99 [0,92; 17,39] p = 0,0651	
		RR	1,97 [0,90; 4,29] p = 0,0881	
	Europa	OR	**3,66 [1,35; 9,89] p = 0,0106**	
		RR	**1,54 [1,22; 1,94] p = 0,0003**	
	Andere	OR	1,13 [0,42; 3,09] p = 0,8074	
		RR	1,03 [0,79; 1,33] p = 0,8501	
	Gesamtschätzer	OR	**2,53 [1,32; 4,88] p = 0,0054**	
		RR	**1,32 [1,03; 1,69] p = 0,0298**	
AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen				
Geschlecht				
AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0790; RR: 0,1445			
	Weiblich	OR	**3,23 [1,59; 6,56] p = 0,0012**	
		RR	**1,44 [1,16; 1,79] p = 0,0011**	
	Männlich	OR	1,24 [0,55;2,77] p = 0,6076	
		RR	1,09 [0,81; 1,47] p = 0,5659	
	Gesamtschätzer	OR	**2,12 [1,21; 3,71] p = 0,0083**	
		RR	**1,31 [1,10; 1,56] p = 0,0029**	

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse

			Placebo N = 76 bzw. N = 69	**Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Ethnie				
AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: RR: 0,0967			
	Kaukasier	RR	**1,34 [1,10; 1,64] p = 0,0035**	
	Asiaten	RR	1,29 [0,77; 2,17] p = 0,3346	
	Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner	RR	0,67 [0,10; 4,35] p = 0,6719	
	Andere	RR	0,54 [0,26; 1,10] p = 0,0883	
	Gesamtschätzer	RR	1,2083 [0,9394; 1,5541] p = 0,1408	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, IRR = Inzidenzratenverhältnis, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta2-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Von den 12 patientenrelevanten Endpunkten mit Zusatznutzen wurden 11 Hinweise für eine mögliche Effektmodifikation für folgende Merkmale beobachtet (Tabelle 4-2):

Anwendung von Tiotropium bei Studienbeginn: „ASUI-Responder über 52 Wochen“

Bei dem Endpunkt „ASUI-Responder über 52 Wochen“ war nur in der Gruppe ohne eine Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab nachweisbar. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz in den anderen Gruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Es fanden sich keine Hinweise für eine Effektmodifikation für andere Endpunkte.

Anwendung von LTRA/Chromonen bei Studienbeginn: „ASUI-Responder zu Studienende“

Bei dem Endpunkt „ASUI-Responder zu Studienende“ war nur in der Gruppe ohne eine Anwendung von LTRA oder Chromonen ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab nachweisbar. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Es fanden sich keine Hinweise für eine Effektmodifikation für andere Endpunkte.

Geographische Region: „ACQ-7-Responder zu Woche 52“ und „ACQ-7-Responder zu Studienende“

Bei den Endpunkten „ACQ-7-Responder zu Woche 52“ und „ACQ-7-Responder zu Studienende“ zeigte sich nur für die Gruppe „Europa“ ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz in den anderen Gruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Es fand sich keine Effektmodifikation für andere Endpunkte.

Alter: „ACQ-5-Responder zu Studienende“ und „ACQ-7-Responder über 52 Wochen“

Bei dem Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation für die Endpunkte „ACQ-5-Responder zu Studienende“ und „ACQ-7-Responder über 52 Wochen“. Es lag keine relevante Effektmodifikation durch das Alter vor. Beide Altersgruppen wiesen ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab für beide Endpunkte auf. Es fanden sich keine Hinweise für eine Effektmodifikation für andere Endpunkte.

Geschlecht: „ASUI-Responder zu Woche 52“, „ASUI-Responder zu Studienende“ und „AQLQ-Responder über 52 Wochen“

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich bei den drei Endpunkten „ASUI-Responder zu Woche 52“, „ASUI-Responder zu Studienende“ und „AQLQ-Responder über 52 Wochen“ ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab bei Frauen. Es ist zu betonen, dass

das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Es fanden sich keine Hinweise für eine Effektmodifikation für andere Endpunkte.

Ethnie: „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“ und „AQLQ-Responder über 52 Wochen“

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal Ethnie sind nicht konsistent – in Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ wies nur die Gruppe „Andere“ einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Für den Endpunkt „AQLQ-Responder über 52 Wochen“ lag nur bei der Gruppe „Kaukasier“ ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab vor. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Es fanden sich keine Hinweise für eine Effektmodifikation für andere Endpunkte.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der mITT-Population

In der Auswertung zeigt sich ein statistischer Vorteil für SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo auf meta-analytischer Ebene. Der Zusatznutzen von SoC + Reslizumab basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidität“ mit den Endpunkten „Häufigkeit von CAEs, die zu Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“, „ASUI“, „ACQ-5“ und „ACQ-7“ sowie aus der Dimension „Lebensqualität“ mit dem Endpunkt „AQLQ“. Für SoC + Reslizumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse gegenüber SoC + Placebo ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten, die trotz hoher Dosen an ICS und einem weiteren Controller eine unkontrollierte Symptomatik aufweisen. Damit zeigte sich ein bisher nicht erreichter, moderater therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Reslizumab (CINQAERO®) ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, zugelassen [12].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Reslizumab bei der Zusatzbehandlung von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten im Vergleich zur zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte (vgl. Tabelle 4-6).

Die zVT wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA [13] wie folgt definiert:

- „Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis

- oder Tiotropium

- oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie."

Teva folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis.

Die beiden für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien C38072/3082 und C38072/3083 waren randomisierte, doppelblinde, multinationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen (± 7 Tage). Die Dauer von 52 Wochen wird von der European Medicines Agency (EMA) zur Bewertung von Exazerbationen empfohlen [2].

Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab in der Dosierung 3,0 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen und Erwachsenen (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus den Studien C8072/3082 und C38072/3083

Endpunkt	**Auswertung**
Mortalität	
Tödliche UEs	Anzahl
Morbidität	
CAEs, der folgenden Kategorie: o Anzahl an Patienten mit mindestens einer CAE (post hoc) o Häufigkeit von CAEs o Zeit bis zur ersten CAE	o Hospitalisierung o Notfallbehandlung o ungeplanter Arztbesuch o kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung o kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch o kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch*
ASUI-Score	o Responderraten (post hoc) o Veränderungen zu Studienbeginn
ACQ-5-Score (post hoc) und ACQ-7-Score	o Responderraten o Veränderungen zu Studienbeginn
Bluteosinophilenzahl (als zusätzlicher Endpunkt)	o Veränderungen zu Studienbeginn

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
AQLQ-Score	o Responderraten o Veränderungen zu Studienbeginn
Sicherheit	
UEs	o Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	o Anzahl
SUEs	o Anzahl
UE = unerwünschtes Ereignis, CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), ASUI = Asthma Symptom Utility Index, ACQ = Asthma Control Questionnaire, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis * Der kombinierte Endpunkt „Hospitalisierung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ wird nicht dargestellt, da dies schwere Exazerbationen (Hospitalisierungen) mit milden Exazerbationen (Arztbesuch) zusammenfassen würde und dies klinisch nicht als sinnvoll erachtet wurde.	

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien für Studien:

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Einschlusskriterien	**Details**
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma Begründung: Die damit definierte Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von CINQAERO® gemäß Fachinformation
E2	Intervention	Reslizumab 3,0 mg/kg Körpergewicht i. v. alle vier Wochen Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Anwendung des Wirkstoffs in Bezug auf Dosierung, Häufigkeit der Anwendung und Verabreichungsart.
E3	Vergleichstherapie	„Patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (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 langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“ [13] Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie ist die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) [13]. Falls neben der in Einschlusskriterium E3 definierter Vergleichstherapie abweichende Therapien, die nicht im Einschlusskriterium E3 enthalten sind, verabreicht wurden, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch (SGB V), § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität Bezug genommen werden.

E5	Studientyp	RCT Begründung: RCTs und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	Studiendauer	≥ 52 Wochen Begründung: Die EMA empfiehlt eine Dauer von einem Jahr, um eine Bewertung bezüglich Exazerbationen vornehmen zu können [2].
	Ausschlusskriterien	**Details**
A1	Patientenpopulation	Patienten < 18 Jahre Keine Diagnose von schwerem eosinophilem Asthma Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
A2	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä. Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache
A = Ausschlusskriterien, E = Einschlusskriterien, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum)		

Nur randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit der Anwendung von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht i. v. alle vier Wochen werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie erfüllen die zVT und beinhalten mindestens einen der in Tabelle 4-3 genannten patientenrelevanten Endpunkte. Die Liste der Endpunkte entspricht den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 09.06.2016 [13]. Da sich nach Einschätzung der EMA nach einem Jahr Effekte auf Exazerbationen demonstrieren lassen, erfüllen die eingeschlossenen Studien eine Dauer von ≥ 52 Wochen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den direkten Vergleich von SoC + Reslizumab und SoC + Placebo zu der oben genannten Fragestellung wurde am 01.11.2016 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Die Suchstrategien wurden in Blöcken, getrennt nach Indikation, ggf. nach Intervention und Studientyp aufgebaut. Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle validierte Filter für RCTs herangezogen. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine vollständige Suche in allen Registern wurde am 01.11.2016 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X7) um mögliche Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts und anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien und der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte wurden auf Basis der Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (siehe Anhang 4-F) bewertet.

Es wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurden zwei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Studien C38072/3082 und C38072/3083.

Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des CONSORT-

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden den Studienberichten entnommen [35; 36].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Reslizumab als Zusatztherapie in Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten wird aus den beiden Zulassungsstudien C38072/3082 und C38072/3083 jeweils eine Selektion von Patienten (mITT) vorgenommen. Diese mITT-Population erfüllt die Vorgaben hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“ [13]. Die Indikation für Reslizumab gemäß Zulassung lautet: Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist [12]. Demzufolge werden zunächst jugendliche Patienten < 18 Jahre ausgeschlossen. Im Weiteren werden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die das Kriterium „hohe Dosen an ICS“ nicht erfüllen. Gemäß den ICS-Dosierungen der deutschen Fachinformationen, der NVL und der GINA-Leitlinie liegt der Hochdosisbereich für Fluticason bei > 500 – 2 000 µg, für Budesonid bei > 800 – 1 600 µg, für Beclometason bei >1 000 – 2 000 µg, für Mometason bei > 400 – 800 µg und für Ciclesonid bei 160 µg [16-21; 14; 7]. Schließlich werden noch Patienten ausgeschlossen, die keine LABAs als Controller eingenommen haben.

Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien C38072/3082 und C3802/3083 werden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht, Gewicht Größe, BMI
Geographische Region	USA, Europa, Andere
Ethnie	Kaukasier, Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner, Asiaten
Krankheitsspezifische Charakteristika	Dauer der Asthmaerkrankung, Anzahl der Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten, Zeit seit der letzten Asthmaexazerbation, Atemwegsreversibilität, FEV_1 in Liter, Vorhergesagtes FEV_1 in %, FVC in Liter, FEF (Liter/Sekunde), ACQ, AQLQ, ASUI, Bluteosinophilenzahl
Medikation	Anwendung von SABA in den letzten 3 Tagen, Durchschnittliche tägliche Anzahl an SABA-Hüben, OCS-Anwendung, Medikamente zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen

USA = Vereinigte Staaten von Amerika, BMI = Body Mass Index, FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second (forcierte Einsekundenkapazität), FVC = forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität), FEF = forced expiratory flow (forcierter exspiratorischer Flow), ACQ = Asthma Control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle), AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma), ASUI = Asthma Symptom Utility Index (Fragebogen zur Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen), SABA = short-acting $beta_2$-agonist (kurzwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide),

Patientenrelevante Endpunkte der Studien C38072/3082 und C38072/3083

Als patientenrelevant wurden folgende Endpunkte eingestuft. Diese wurden in beiden Studien im gleichen Maße operationalisiert:

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte der Studien C8072/3082 und C38072/3083

Endpunkt	Auswertung
Mortalität	
Tödliche UEs	Anzahl
Morbidität	
CAEs, der folgenden Kategorie: o Anzahl an Patienten mit mindestens einer CAE (post hoc) o Häufigkeit von CAEs o Zeit bis zur ersten CAE	o Hospitalisierung o Notfallbehandlung o ungeplanter Arztbesuch o kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung o kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch o kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch
ASUI-Score	o Responderraten (post hoc) o Veränderung zu Studienbeginn
ACQ-5-Score (post hoc)und ACQ-7-Score	o Responderraten o Veränderung zu Studienbeginn
Bluteosinophilenzahl (als zusätzlicher Endpunkt)	o Veränderung zu Studienbeginn
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
AQLQ-Score	o Responderraten o Veränderung zu Studienbeginn
Sicherheit	
UEs	o Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	o Anzahl
SUEs	o Anzahl
UE = unerwünschtes Ereignis, ASUI = Asthma Symptom Utility Index (Fragebogen zur Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen), ACQ = Asthma Control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle), AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma)	

Mortalität

Todesfälle

Die Mortalität ist ein in der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) definierter patientenrelevanter Endpunkt [26]. Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der Erfassung von UEs erfasst. Es werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase gezählt.

Morbidität

Anzahl der Patienten mit CAEs

und

Häufigkeit von CAEs

Eine Exazerbation wurde als CAE definiert, sobald diese zu mindestens einer der folgenden Ereignisse führte:

- Hospitalisierung,
- Notfallbehandlung,
- ungeplanter Arztbesuch.

Zusätzlich wurden noch die folgenden a priori geplanten kombinierten Endpunkte ausgewertet:

- einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung,
- einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch,
- einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch.

Patienten mit Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten zeigen eine ausgeprägte Symptomatik mit häufigen Exazerbationen. Die Häufigkeit der Exazerbationen führt zu einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [5]. Trotz aller Anstrengungen gibt es Asthmapatienten, deren Therapiebedarf durch die zur Verfügung stehenden Medikamente nicht gedeckt werden kann und die trotz Medikation keine adäquate Risikominimierung bezüglich Exazerbationen erreichen. Etwa 10 % der Patienten haben auch unter maximaler Therapie Symptome und/oder häufige Exazerbationen [6].
Die Endpunkte „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch, führten“ und „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch, führten“ bewerten die Veränderung des Gesundheitszustands und damit die Morbidität. Die Patientenrelevanz wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA bestätigt [13].

In den Studien C38072/3082 und C38072/3083 wurde als primäres Zielkriterium eine Exazerbation als CAE gewertet, sofern diese zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte. Ein Entscheidungskomitee (adjudication committee [AC]) stellte die einheitliche Beurteilung der CAE sicher und es wurden somit die sog. „bestätigten CAEs“ ermittelt. Die Patienten wurden bei Auftreten einer CAE angewiesen das Studienzentrum zu kontaktieren, und innerhalb von 48 Stunden oder so schnell wie möglich für eine Bewertung der CAE zu erscheinen.

Mehrere CAEs wurden als eine CAE gewertet:

- wenn sie innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer außerplanmäßigen Behandlung in einer Notaufnahme auftraten
- wenn sie eine Behandlung in einer Notfallpraxis oder Arztpraxis bedurften, welche eine Akutbehandlung innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode erforderten
- wenn sie zu einer Hospitalisierung (≥ 2 Stunden) aufgrund von asthmaassoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode führten

In der primären Analyse der vorliegenden Nutzenbewertung wurden alle Patienten mit mindestens einer CAE berücksichtigt.

Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte.

Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wird gemäß der oben genannten Definition für Exazerbationen für die Kategorie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation wird als patientenrelevanter Endpunkt gemäß IQWiG angesehen [37].

ASUI-Score (Asthmasymptomatik)

Bei dem ASUI handelt es sich um einen validierten und reproduzierbaren Fragebogen zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung [38; 31]. Der ASUI-Score wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 bis 1 abgebildet, je niedriger der Score, desto schwerer sind die Asthmasymptome. Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass der ASUI-Score das Auftreten von Episoden mit schlechter Asthmakontrolle (episodes of poor asthma control [EPACs]) oder Asthmaexazerbationen in zwei aufeinanderfolgenden Wochen vorhersagt. Die Fähigkeit, EPACs und Asthmaexazerbationen vorherzusagen, deutet darauf hin, dass der ASUI-Score bei der Entscheidung der Asthmatherapie in der klinischen Praxis nützlich sein könnte [31]. Responderanalysen beinhalten die Analyse von Patienten, die mindestens eine Verbesserung von 0,09 Punkten im ASUI-Score im Vergleich zu Studienbeginn erreichten [31].

Bluteosinophilenzahl

Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten ist definiert durch das Vorhandensein von Eosinophilen im Blut und im Sputum (Eosinophile: ≥ 1 % – 3 % aller Leukozyten) [39; 40]. Die Messung der Eosinophilen im peripheren Blut erfolgt mittels Differenzialblutbild. Eine Anzahl von ≥ 400 Zellen pro µl zeigt eine hohe Spezifität und ist ein prädiktiver Wert für ≥ 3 % Eosinophile im Sputum [41-43]. Die Anzahl an Bluteosinophilen wurde zu Studienbeginn und alle vier Wochen bis zum Ende der 52-wöchigen Behandlungsperiode erhoben. Nach Angaben der EMA liefern die Bluteosinophilenzahl und fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid wesentliche Informationen über die zugrundliegende Krankheitsaktivität bei Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten, wobei deren Bedeutung für die Behandlung noch bestimmt werden muss [2]. Die Zahl der Eosinophilen wird in der Bewertung des IQWiG zu LTRA bei Asthma bronchiale nicht unter den patientenrelevanten Endpunkten aufgeführt [44] und wurde in der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu dem Arzneimittel in der vorliegenden Nutzbewertung als Surrogatparameter genannt [13]. Teva sieht die Bluteosinophilenzahl als einen validen Surrogatendpunkt an und die Patientenrelevanz wird unter Punkt 4.5.4 dargestellt.

ACQ-5-Score und ACQ-7-Score (Asthmakontrolle)

Die langfristigen Ziele des Management von Asthma gemäß GINA-Leitlinie sind [7]:

- das Erreichen einer guten Kontrolle der Symptome und die Aufrechterhaltung einer normalen Aktivität,
- die Minimierung einer zukünftigen Gefahr durch Exazerbationen, fixe Atemwegsobstruktion und Nebenwirkungen.

Asthmasymptome wie Keuchen, Engegefühl in der Brust, Atemnot und Husten variieren typischerweise in ihrer Häufigkeit und Intensität und tragen zur Einschränkung der Alltagsaktivität des Patienten durch Asthma bei. Eine schlechte Symptomkontrolle ist auch stark mit einem erhöhten Risiko für Asthmaexazerbationen verbunden [7]. Asthmasymptome sind somit als patientenrelevant einzustufen. Die Patientenrelevanz der Asthmasymptomatik wurde in früheren Bewertungen des IQWiG zur Indikation Asthma ebenfalls bestätigt [37].

Der in den beiden Studien eingesetzte und validierte ACQ-Fragebogen wurde von Juniper et al. 1999 zur Beurteilung der Asthmakontrolle in klinischen Studien und im klinischen Alltag entwickelt [32; 45-47]. Die Fragen des ACQ-7 beziehen sich auf die Patientenerinnerung der letzten sieben Tage bezüglich Atemnot, nächtlichem Aufwachen, Symptomen beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Keuchen, Häufigkeit der Nutzung SABA und Einschränkungen der Lungenfunktion (FEV_1). Der ACQ-5 beinhaltet nicht die Bewertung der FEV_1 und der Nutzung von SABA. Alle Fragen sind auf einer 7-Punkte-Skala (0 = gute Kontrolle, 6 = schlechte Kontrolle) ohne Gewichtung aufgelistet. Die Gesamtpunktzahl (Spanne: 0 – 6) wird aus dem Mittelwert der Antworten gebildet. Ein Wert von ≥ 1,5 bezeichnet dabei ein „nicht gut kontrolliertes“ Asthma [45; 48].

Eine Übertragbarkeit der Aussagekraft über die Asthmakontrolle auf das konkrete Anwendungsgebiet ist gegeben, da in der von Juniper et al. 2006 durchgeführten Validierungsstudie Patienten mit einem breiten Spektrum von Asthmaschweregraden eingeschlossen wurden [48; 46]. Obwohl der ACQ-7 für die klinische Praxis empfohlen wird, ist die kürzere Version (ACQ-5) für die Verwendung in klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert und zeigt die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [48; 45; 49].

Der ACQ-5 und der ACQ-7-Score weisen bewertende und diskriminative Eigenschaften auf und können als verlässliche Bewertungsinstrumente zur Asthmakontrolle verwendet werden [32; 49]. Responderanalysen beinhalten die Auswertung von Patienten, die wenigstens eine Verbesserung von 0,5 Punkten im ACQ-5-Score bzw. ACQ-7-Score im Vergleich zu Studienbeginn erreichten [33]. Der G-BA sieht in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch am 09.06.2016 die Erhebung der Asthmakontrolle anhand des ACQ als geeignet an [13].

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: AQLQ-Score

Die asthmabezogene Lebensqualität ist gemäß IQWiG und EMA ein patientenrelevanter Endpunkt [2; 44]. Der AQLQ ist ein validiertes Instrument für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthmatikern. Er beinhaltet 32 Fragen zu 4 Bereichen (Symptome, Einschränkungen der Aktivität, emotionale Verfassung und Umwelteinflüsse) [32]. Responder wurden definiert als Patienten, die mindestens eine Verbesserung von 0,5 Punkten des AQLQ-Scores im Vergleich zu Studienbeginn erreichten [34]. Nach Angabe der NVL der AWMF hat sich der AQLQ für Untersuchungen der Lebensqualität bei Asthma und für den Wirksamkeitsnachweis von Asthmamedikamenten bewährt. Es existiert auch eine deutsche Version des Fragebogens [14]. Der G-BA sieht in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch am 09.06.2016 die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des AQLQ-Fragebogens als geeignet an [13].

Sicherheit

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse wird im G-BA-Beratungsgespräch als patientenrelevant betrachtet [13].

UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als unerwünschtes Ereignis definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Jedes UE, das ab der erfolgten Einwilligung des Patienten bis zum letzten klinischen Studienbesuch aufgetreten ist, wurde im Prüfbogen (electronic case report form

[eCRF]) dokumentiert. Diese Dokumentation fand unabhängig von der Schwere der Ereignisse oder deren Zusammenhang mit der Behandlung statt.

Alle erfassten UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 16.1) klassifiziert und zusätzlich nach System Organ Classes (SOCs) differenziert.

Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UEs angesehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten

[4] *DeSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die zwei der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien C38072/3082 und C38072/3083 waren aufgrund der gleichen Fragestellung, des Designs, der Studienpopulation, der Intervention und der patientenrelevanten Endpunkte vergleichbar.

Die Meta-Analyse basiert auf den aggregierten Daten der beiden Einzelstudien. Die Analyse bezieht sich auf die mITT-Population und wurde mit der Software R (Version 3.3.1) und dem Paket *meta* durchgeführt [50; 51].

Alle Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach DeSimonian und Laird. In Form einer Sensitivitätsanalyse werden zusätzlich Modelle mit fixen Effekten analysiert. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 zusammenfassend dargestellt und in Modul 5 „Analysen der mITT“ präsentiert. Folgende Befehle (für das R Paket *meta*) und Effektmaße werden für die unterschiedlichen Datentypen der Studien verwendet.

Binäre Variablen:

- Verwendung des Befehls *metabin* (Mantel-Haenszel Methode) und Darstellung der Odds Ratio (OR) und des relativen Risikos (RR).

Kontinuierliche Variablen:

- Inzidenzraten (Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“): Verwendung des Befehls *metainc* (Inverse Varianz Methode) und Darstellung des Inzidenzratenverhältnisses (IRR).

- Time to event (Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“): Verwendung des Befehls *metagen* (Inverse Varianz Methode) und Darstellung der Hazard Ratio (HR).

- Sonstige stetige Daten (Endpunkte Score Veränderungen zu Studienbeginn): Verwendung des Befehls *metagen* (Inverse Varianz Methode). Darstellung der Mittelwertdifferenz (basierend auf LS MW).

Die Ergebnisse der Einzelstudien sowie die Gesamtschätzer werden in Form von Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Der Gesamtschätzer wird nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens interpretiert, wenn keine zu große Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Dazu wird ein p-Wert kleiner 0,2 für den Heterogenitätstest zugrunde gelegt. Zur Quantifizierung der Heterogenität werden zusätzlich das I^2-Maß sowie das τ^2-Maß (die geschätzte Varianz zwischen den Effekten der Studien) angegeben.

Wenn sich die geschätzten Effekte auf Basis dieser Kriterien als zu heterogen erweisen, wurde der Gesamtschätzer nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Effekte als deutlich gleichgerichtet interpretiert werden können. Dies ist für zwei Einzelstudien dann der Fall, wenn beide einen signifikanten Effektschätzer aufweisen [27].

Im Hinblick auf Subgruppenanalysen werden neben den Interaktionstests auf Einzelstudienebene auch Interaktionstests auf die Meta-Analyseebene durchgeführt. Der Gesamtschätzer wird nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens interpretiert, wenn keine zu große Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Dazu wird ein p-Wert kleiner 0,2 für den Heterogenitätstest zugrunde gelegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Sensitivitätsanalysen auf Einzelstudienebene

Folgende Sensitivitätsanalysen waren im statistischen Analyseplan der Studien C38072/3082 und C38072/3083 a priori spezifiziert:

Für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung führten“

Da alle Patienten ihre Basismedikation beibehalten, wird eine niedrige Drop-Out-Rate von 5 % erwartet. Das primäre Analysemodell wird nicht beeinflusst, wenn fehlende Daten zufällig auftreten. Um die Robustheit des primären negativ Binomial-Modells (NB) zu testen, wird das Verfahren der Multiplen Imputation für fehlende Daten angewendet. Mittels dieses Verfahrens werden fehlende Werte für CAEs und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, imputiert. Die Imputation erfolgt auf unterschiedliche Weise für Patienten, die als MAR oder MNAR betrachtet werden. Die primäre Analyse wird ebenfalls mittels einer Off-

Set-Variablen (exklusive der Gesamtdauer von CAEs in der Nachbeobachtungsphase) wiederholt.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen

In der vorliegenden Nutzbewertung werden Sensitivitätsanalysen auch basierend auf der metaanalytischen Methodik durchgeführt. Die Robustheit wird hierbei mittels eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten geprüft. Im Dossier werden primär Modelle mit zufälligen Effekten dargestellt, bei widersprüchlichen Ergebnissen zwischen den Modellen mit festen oder zufälligen Effekten werden beide dargestellt und entsprechend diskutiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Zielpopulation werden Ergebnisse hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der beiden Stratifizierungsfaktoren:

1. Anwendung von OCS zu Studienbeginn (spiegelt den Parameter „Schweregrad der Erkrankung“ wider und daher gemeinsam dargestellt),

2. Ländereffekte (USA, Europa und Andere)

beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Der Schweregrad der Erkrankung wird daran definiert, ob die Patienten zu Studienbeginn OCS als Erhaltungstherapie erhalten haben (vgl. GINA Stufe 5) oder nicht (vgl. GINA Stufe 4). Die Subgruppen hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) vs. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5) wurden daher verglichen. Für die geographische Region wurde zwischen den Länder USA, Europa und Andere unterschieden.

Zudem wurden folgende post hoc spezifizierte Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt:

3. Geschlecht,

4. Alter (18 – 64 Jahre versus ≥ 65 Jahre),

5. Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn (ja versus nein),

   Tiotropium besaß zum Zeitpunkt der Durchführung der beiden Studien keine Zulassung. Da jeweils 9 % der Patienten in beiden Studien Tiotropium bei Studieneinschluss erhielten, wurde eine mögliche Effektmodifikation durch die Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn untersucht.

6. Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn (ja versus nein),

   Da, die in den Studien angewendeten Leukotrienantagonisten Montelukast und Zileuton keine Zulassung für schweres Asthma in Deutschland besitzen, wurde eine mögliche Effektmodifikation untersucht. Gemäß der NVL und der GINA-Leitlinie können Patienten mit teilweise kontrolliertem sowie unkontrolliertem Asthma auf Therapiestufe 4 zusätzlich mit LTRA (Montelukast) behandelt werden [14; 7]. In den beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 waren gemäß diesen Empfehlungen Patienten, die LTRA oder Chromone zu Studienbeginn einnahmen.

7. Ethnie (Kaukasier versus Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner versus Asiaten versus Andere).

Zu 3., 4. und 7.: Diese Subgruppen wurden gemäß der vom G-BA genannten Vorgaben auf eine mögliche Effektmodifikation untersucht.

Da für die Durchführung der Interaktionstests bzgl. des RR sowie der ARR keine Standardverfahren existieren, wurde ein Bayes-Ansatz verfolgt [52]. Dabei wurde ein Wald Test für die Interaktionsterme (der Subgruppen) basierend auf der A-posteriori Verteilung einer Bayesschen logistischen Regression durchgeführt (unter Verwendung einer nichtinformativen A-priori-Verteilung und 150 000 Simulationen).

Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,2 wird als Hinweis und ein p-Wert < 0,05 als Beleg unterschiedlicher Effekte eingestuft. Liegt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, werden neben dem Gesamteffekt auch die Effekte der Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet. Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥ 0,2 erfolgt keine spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (statistische Power, Präspezifizierung) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der mITT-Population abgeleitete Fazit diskutiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
C38072/3081 NCT01270464	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Reslizumab 0,3 mg/kg oder 3,0 mg/kg i. v. alle 4 Wochen Placebo i v. alle 4 Wochen
C38072/3082 NCT01287039	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Reslizumab 3,0 mg/kg i. v. alle 4 Wochen Placebo i. v. alle 4 Wochen
C38072/3083 NCT01285323	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Reslizumab 3,0 mg/kg i. v. alle 4 Wochen Placebo i. v. alle 4 Wochen
C38072/3084 NCT01508936	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Reslizumab 3,0 mg/kg i. v. alle 4 Wochen Placebo i. v. alle 4 Wochen
I96-350	nein	nein[1]	abgeschlossen	Einmalige Dosis	Reslizumab 0,03 mg/kg oder 0,10 mg/kg i. v. Bolus Reslizumab 0,3 mg/kg oder 1,0 mg/kg Infusion über 30 Minuten Placebo i. v. Bolus oder Infusion über 30 Minuten
P00290	nein	nein[1]	abgeschlossen	12 Wochen	1. Dosis an Tag 1: Reslizumab 0,3 mg/kg oder 0,10 mg/kg i. v. Placebo i. v. 2. Dosis in Woche 12: Reslizumab 0,3 mg/kg oder 1,0 mg/kg i. v. Placebo i. v.
Res-5-0010 NCT00587288	nein	nein	abgeschlossen	16 Wochen	Reslizumab 3,0 mg/kg i. v. alle 4 Wochen Placebo i. v. alle 4 Wochen
C38072-AS-30025 NCT02452190	nein	ja	laufend	52 Wochen	Reslizumab 110 mg s. c. alle 4 Wochen Placebo s. c. alle 4 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C38072-AS-30027 NCT02501629	nein	ja	laufend	24 Wochen	Reslizumab 110 mg s. c. alle 4 Wochen Placebo s. c. alle 4 Wochen
C38072-AS-40105 NCT02937168	nein	ja	laufend	7 Wochen	Einzeldosis Reslizumab 3,0 mg/kg Einzeldosis Placebo
[1] Sponsor der Studie war Schering-Plough Corporation i. v. = intravenös, s. c. = subkutan Quelle: [53]					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d.. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 04.11.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C38072/3081	Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) nicht erfüllt
C38072/3084	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt
I96-350	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt
P00290	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt
Res-5-0010	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt
C38072-AS-30025	Einschlusskriterium E2 (Intervention) nicht erfüllt
C38072-AS-30027	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
C38072-AS-40105	Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d.. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

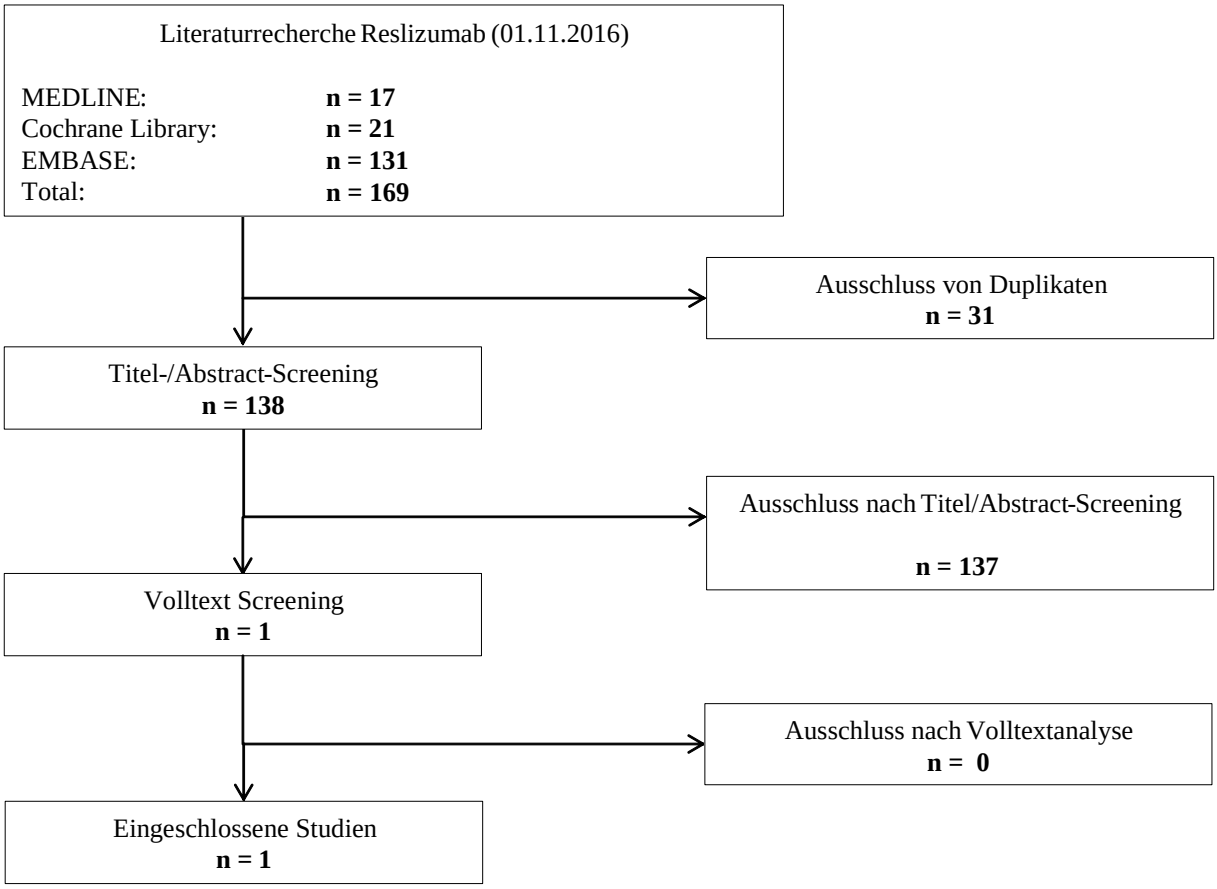


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
In der eingeschlossenen Publikation werden die beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 beschrieben.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
C38072/3082	clinicaltrials.gov NCT01287039 [54] EUCTR 2010-024614-66 [55] ICTRP NCT01287039 [56]	ja	ja	abgeschlossen
C38072/3083	clinicaltrials.gov NCT01285323 [57] EUCTR 2010-024006-35 [58] ICTRP NCT01285323 [59] PharmNet.Bund 2010-024006-35 [60]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d.. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 01.11.2016.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
C38072/3082	ja	ja	nein	ja [35]	ja [54; 56]	ja [61]
C38072/3083	ja	ja	nein	ja [36]	ja [57; 59]	ja [61]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C38072/3082	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können.	Standard of Care + Reslizumab (n = 245) Standard of Care + Placebo (n = 243)	Screeningphase: 2 – 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 90 ± 7 Tage nach letztem Studienbesuch	102 Zentren in 17 Ländern weltweit Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Israel, Kolumbien, Malaysia, Neuseeland, Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Südafrika, Thailand, Tschechien, Ungarn, USA Studienzeitraum: 04/2011 – 03/2014	**Primärer Endpunkt:** • Häufigkeit von CAEs **Sekundäre Endpunkte:** • Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung der FEV_1 über 16 Wochen • Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung des ACQ-Scores über 16 Wochen • Zeit bis zur ersten CAE • Gesamtveränderung des ASUI-Scores über 16 Wochen • Gesamtveränderung des SABA-Verbrauchs von Studienbeginn zu Woche 16

- Gesamtveränderung der Eosinophilenzahl im Blut über 16 und 52 Wochen

Weitere Endpunkte:

- Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung der Lungenfunktion über die Parameter % predicted FEV_1, FVC und $FEF_{25\,\%-75\,\%}$ von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch

- Veränderung des ACQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 16, 32 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung beim Bedarf an SABA von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung in der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch

	Pharmakokinetische Zielkriterien: • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Reslizumab durch die Analyse von Serumkonzentra-tionen zu Studienbeginn und in Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 • Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentratio nen von Reslizumab und Messungen zu Wirksamkeit und Sicherheit **Messung der Sicherheit und Verträglichkeit während der Studie oder bei Therapieabbruch:** • Auftreten UEs • Bestimmung von Laborparametern (Serumchemie, Hämatologie, Urinanalyse) • Bestimmung von Vitalzeichen

(systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls, Körpertemperatur und Atemfrequenz)
- EKG-Befunde in Woche 24, 36 und 52 oder bei einem Therapieabbruch
- Befunde von körperlichen Untersuchungen bei jedem Studienbesuch
- Anwendung von Begleitmedikation

Zielkriterien zur Immunogenität:
- Immunogenität wurde über die Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern in Woche 16, 32, 48 und 52 oder bei einem Therapieabbruch getestet

Explorative Zielkriterien:
- Bestimmung von Eosinophilen im Sputum und Charakterisierung spezieller Asthma-Marker in Sputum-

						Überständen • Bestimmung der PEFR • Beobachtung des Auftretens von Nasenpolypen bei einer Gruppe von Patienten, die mindestens 18 Jahre alt sind • Charakterisierung von Fibulin-1 und anderen Biomarkern im Blut, die mit Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge assoziiert sind • Untersuchung von Unterschieden in Wirksamkeitsparametern in Subgruppen von Patienten, definiert nach pharmakogenetischen Asthma-Markern • Bestimmung von IgE
C38072/3083	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert,	für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren	Standard of Care + Reslizumab (n = 232) Standard of	Screeningphase: 2 – 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen	82 Zentren in 15 Ländern weltweit Argentinien,	**Primärer Endpunkt:** • Häufigkeit von CAEs

	parallel	Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können.	Care + Placebo (n = 232)	Nachbeobachtung: 90 ± 7 Tage nach letztem Studienbesuch	Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Südkorea, Mexiko, Peru, Rumänien, Russland, Slowakei, Taiwan, Ukraine, USA <u>Studienzeitraum:</u> 03/2011 – 04/2014	**Sekundäre Endpunkte:** • Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung der FEV_1 von Studienbeginn über 16 Wochen • Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung des ACQ-Scores über 16 Wochen • Zeit bis zur ersten CAE • Gesamtveränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 16 Wochen. • Gesamtveränderung des SABA-Verbrauchs von Studienbeginn über 16 Wochen. • Gesamtveränderung der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn über 16 und 52 Wochen.

Weitere Zielkriterien:

- Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung der Lungenfunktion über die Parameter % predicted FEV_1, FVC und $FEF_{25\,\%-75\,\%}$ von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung des ACQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und

52 oder bis zu einem Therapieabbruch

- Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 16, 32 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung beim Bedarf an SABA von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch
- Veränderung in der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch

Messung der Sicherheit und Verträglichkeit während der Studie oder bei Therapieabbruch:

- Auftreten UEs

	• Bestimmung von Laborparametern (Serumchemie, Hämatologie, Urinanalyse) • Bestimmung von Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls, Körpertemperatur und Atemfrequenz) • EKG-Befunde in Woche 24, 36 und 52 oder bei einem Therapieabbruch • Befunde von körperlichen Untersuchungen bei jedem Studien-besuch während der Studie oder bei vor-zeitigem Behandlungs-abbruch • Anwendung von Begleitmedikation **Zielkriterien zur Immunogenität:** • Immunogenität wurde über die Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern in Woche 16, 32, 48 und 52 oder bei einem

	Therapieabbruch getestet **Explorative Zielkriterien:** • Bestimmung von Eosinophilen im Sputum und Charakterisierung spezieller Asthma-Marker in Sputum-Überständen • Bestimmung der PEFR

RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), n = Anzahl der Patienten in jeweiliger Kategorie, USA = Vereinigte Staaten von Amerika, CAE = Clinical Asthma Exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second (Einsekundenkapazität), AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma), ACQ = Asthma Control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle), ASUI = Asthma Symptom Utility Index, SABA = short-acting $beta_2$-agonist (kurzwirksame $Beta_2$-Sympathomimetikum), FVC = forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität), $FEF_{25\,\%\,-\,75\,\%}$ = forced expiratory flow (forcierter exspiratorischer Flow mit 25 % – 75 % FVC), UE = unerwünschtes Ereignis, EKG = Elektrokardiogramm, PEFR = peak expiratory flow rate (Peak Flow Rate), IgE = Immunglobulin E

Quelle: Studienberichte [62; 63]

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Reslizumab-Gruppe	Placebo-Gruppe	Behandlungscharakteristika
C38072/3082	Standard of Care + Reslizumab 3,0 mg/kg KG, i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage)	Standard of Care + Placebo, i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage)	Die Patienten erhielten alle 4 Wochen eine i. v.-Infusion (Reslizumab oder Placebo). Insgesamt bekam jeder Patient 13 Dosen über einen Zeitraum von 52 Wochen.
C38072/3083	Standard of Care + Reslizumab 3,0 mg/kg KG, i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage)	Standard of Care + Placebo, i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage)	Die Patienten erhielten alle 4 Wochen eine i. v.-Infusion (Reslizumab oder Placebo). Insgesamt bekam jeder Patient 13 Dosen über einen Zeitraum von 52 Wochen.

RCT = randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie), mg/kg = Milligramm pro Kilogramm, KG = Körpergewicht, i. v. = intravenös

Die ITT-Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population und beinhaltet nicht die vom G-BA festgelegten zVT. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nur die In-Label-Population (mITT) dargestellt (siehe Abbildung 4-2). Die mITT-Population erfüllt die Vorgaben hinsichtlich der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“ [13]. Die Indikation für Reslizumab gemäß Zulassung lautet: Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist [12]. Ausgeschlossen wurden demzufolge Patienten < 18 Jahre (Ausschlussgrund A), Patienten, die das Kriterium „hohe Dosen an ICS“ nicht erfüllen (Ausschlussgrund B) und Patienten, die keine LABAs als Controller eingenommen haben (Ausschlussgrund C). Gemäß den Angaben der deutschen Fachinformationen, der NVL und der GINA-Leitlinie zu den ICS-Dosierung liegt der Hochdosisbereich für Fluticason bei > 500 – 2 000 µg, für Budesonid bei > 800 – 1 600 µg, für Beclometason bei >1 000 – 2 000 µg, für Mometason bei > 400 – 800 µg und für Ciclesonid bei 160 µg [16-21; 14; 7].

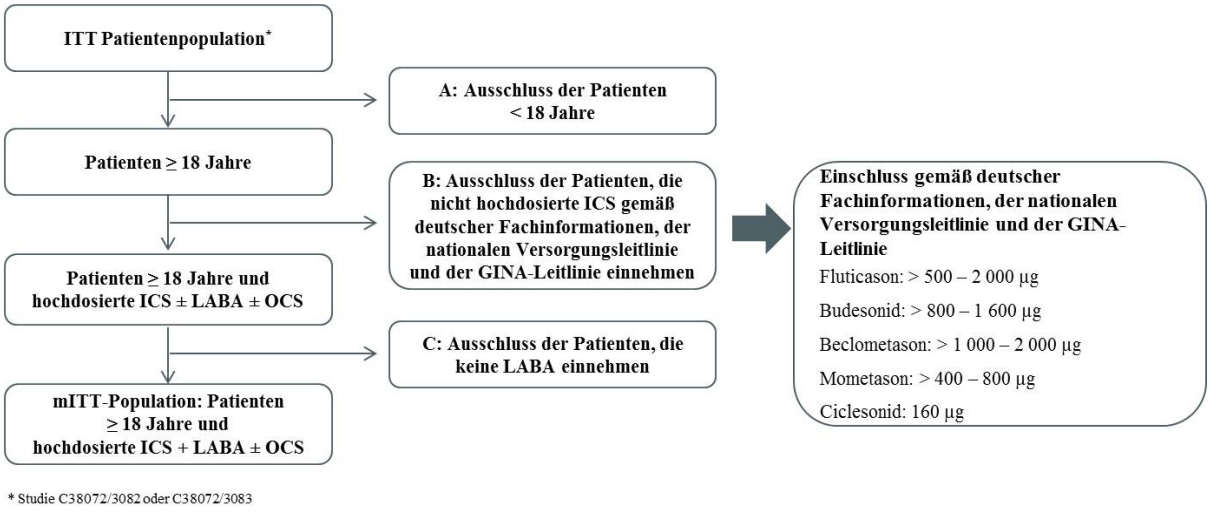


Abbildung 4-2: Flussdiagramm für die Selektion der Zielpopulation (mITT)

ITT = intention to treat, mITT: modifizierte ITT gemäß Zulassung und zVT-Kriterium „patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“; ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), GINA = Global Initiative for Asthma, LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der mITT-Studienpopulation (Patientencharakteristika zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – C38072/3082

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
N	**76**	**80**	**156**
Demographie			
Alter in Jahren			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW	47,0	50,0	48,6
SD	11,71	11,83	11,83
SE	1,34	1,32	0,95
Median	47,0	52,5	49,0
Min; Max	19,0; 73,0	20,0; 75,0	19,0; 75,0
Geschlecht			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Männlich	28 (37)	38 (48)	66 (42)
Weiblich	48 (63)	42 (53)	90 (58)
Ethnie			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Kaukasier	68 (89)	69 (86)	137 (88)
Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner	4 (5)	3 (4)	7 (4)
Asiaten	4 (5)	8 (10)	12 (8)
Körpergewicht in kg			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW	80,8	81,6	81,3
SD	15,82	19,91	17,98
SE	1,81	2,23	1,44
Median	80,1	80,0	80,0
Min; Max	47,0; 135,0	45,0; 134,2	45,0; 135,0
Größe in cm			
n (%)	75 (99)	80 (100)	155 (99)
MW	166,7	167,7	167,2
SD	9,03	10,03	9,54
SE	1,04	1,12	0,77
Median	165,0	169,5	167,0
Min; Max	150,0; 190,5	149,0; 188,0	149,0; 190,5
BMI in kg/m^2			
n (%)	75 (99)	80 (100)	155 (99)
MW	29,0	29,0	29,0
SD	5,39	6,66	6,06
SE	0,62	0,74	0,49
Median	28,4	28,0	28,1
Min; Max	20,1; 42,7	17,0; 53,7	17,0; 53,7
Geographische Region			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
USA	12 (16)	14 (18)	26 (17)
Europa	39 (51)	34 (43)	73 (47)
Andere	25 (33)	32 (40)	57 (37)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Asthmavorgeschichte (Jahre)			
n (%)	76 (100)	79 (98)	155 (99)
MW SD SE Median Min; Max	20,3 16,10 1,85 14,3 0,1; 66,7	19,8 15,63 1,76 14,8 1,7; 58,1	20,0 15,81 1,27 14,3 0,1; 66,7
Anzahl der Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten[1]			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW SD SE Median Min; Max	2,447 2,7050 0,3103 1,000 1,000; 20,000	1,888 1,6381 0,1831 1,000 1,000; 12,000	2,160 2,2332 0,1788 1,000 1,000; 20,000
Zeit seit der letzten Asthmaexazerbation (Monate)			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW SD SE Median Min; Max	5,287 3,1155 0,3574 4,517 1,200; 12,200	5,026 2,9725 0,3323 3,900 0,800; 13,000	5,153 3,0360 0,2431 4,383 0,800; 13,000
Atemwegsreversibilität (%)			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW SD SE Median Min; Max	26,193 17,8184 2,0439 20,726 -7,463; 108,411	27,284 16,2977 1,8221 21,314 5,714; 94,853	26,753 17,0089 1,3618 20,794 -7,463; 108,411
FEV_1 in Liter			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW SD SE Median Min; Max	1,860 0,7978 0,0915 1,740 0,340; 4,680	1,830 0,7158 0,0800 1,670 0,640; 3,790	1,845 0,7545 0,0604 1,720 0,340; 4,680
Vorhergesagtes FEV_1 in % (% FEV_1 predicted)			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW SD SE Median Min; Max	60,020 19,1025 2,1912 58,500 18,000; 106,000	60,355 20,2056 2,2591 58,000 19,000; 131,000	60,192 19,6132 1,5703 58,000 18,000; 131,000
FVC in Liter			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
MW	3,023	2,918	2,969
SD	1,3199	0,9340	1,1359
SE	0,1514	0,1044	0,0909
Median	2,875	2,775	2,860
Min; Max	0,350; 10,500	1,190; 4,860	0,350; 10,500
FEF (Liter/Sekunde)			
n (%)	74 (97)	79 (99)	153 (98)
MW	1,244	1,131	1,185
SD	0,9102	0,7126	0,8134
SE	0,1058	0,0802	0,0658
Median	0,910	0,920	0,920
Min; Max	0,270; 4,510	0,260; 3,680	0,260; 4,510
ACQ-7-Score zu Studienbeginn[2]			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW	3,006	2,907	2,955
SD	0,8878	0,8801	0,8824
SE	0,1018	0,0984	0,0706
Median	2,929	2,857	2,857
Min; Max	1,286; 5,000	1,429; 5,286	1,286; 5,286
Gesamtscore AQLQ zu Studienbeginn			
n (%)	76 (100)	79 (99)	155 (99)
MW	4,032	4,237	4,136
SD	1,1231	1,1872	1,1571
SE	0,1288	0,1336	0,0929
Median	4,063	4,375	4,125
Min; Max	1,406; 6,469	1,719; 6,969	1,406; 6,969
Gesamtscore ASUI zu Studienbeginn			
n (%)	75 (99)	78 (98)	153 (98)
MW	0,553	0,576	0,565
SD	0,2089	0,2028	0,2055
SE	0,0241	0,0230	0,0166
Median	0,531	0,565	0,549
Min; Max	0,103; 0,956	0,083; 0,982	0,083; 0,982
Bluteosinophilenzahl in 10^9/Liter[2]			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW	0,706	0,770	0,738
SD	0,8234	1,1665	1,0112
SE	0,0944	0,1304	0,0810
Median	0,500	0,500	0,500
Min; Max	0,100; 6,200	0,100; 9,700	0,100; 9,700
Anwendung von SABA in den letzten 3 Tagen			
n (%)	75 (99)	78 (98)	153 (98)
Ja	61 (80)	55 (69)	116 (74)
Nein	14 (18)	23 (29)	37 (24)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
Durchschnittliche tägliche Anzahl an SABA-Hüben			
n (%)	75 (99)	78 (98)	153 (98)
MW SD SE Median Min; Max	3,309 3,4404 0,3973 2,000 0,000; 15,000	2,845 3,6687 0,4154 2,000 0,000; 20,000	3,073 3,5546 0,2874 2,000 0,000; 20,000
Stratifizierungsfaktor zu Studienbeginn			
OCS-Anwendung zu Studienbeginn			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Ja, randomisiert per IRT Nein, randomisiert per IRT	26 (34) 50 (66)	17 (21) 63 (79)	43 (28) 113 (72)
Ja, basierend auf eCRF Nein, randomisiert per eCRF	26 (34) 50 (66)	13 (16) 67 (84)	39 (25) 117 (75)
Geographische Region = USA?			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Ja Nein	12 (16) 64 (84)	14 (18) 66 (83)	26 (17) 130 (83)
Medikation[3]			
Therapeutische Klasse **Oberbegriff**			
Medikamente zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Inhalative Kortikosteroide, n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Seretide Fluticason Fluticason w/Salmeterol Budesonid w/Formoterolfumarat Budesonid Ciclesonid Beclometason Dulera Fluticasonpropionat w/salmeterol Bekform Formoterol w/Budesonid	42 (55) 12 (16) 12 (9) 7 (9) 2 (3) 2 (3) 0 (0) 3 (4) 2 (3) 2 (3) 1 (1)	41 (51) 16 (20) 14 (18) 8 (10) 5 (6) 5 (6) 3 (4) 2 (3) 2 (3) 1 (1) 1 (1)	83 (53) 28 (18) 26 (17) 15 (10) 7 (4) 7 (4) 3 (2) 5 (3) 4 (3) 3 (2) 2 (1)
Inhalative Kortikosteroide und langwirksame Beta$_2$-Sympathomimetika, n (%)	22 (29)	26 (33)	48 (31)
Salmeterol and Fluticason Budesonid and Formoterol Mometason und Formoterol	20 (26) 2 (3) 0 (0)	23 (29) 3 (4) 1 (1)	43 (28) 5 (3) 1 (< 1)
Leukotrien-Inhibitoren, n (%)	29 (38)	26 (33)	55 (35)
Montelukast Zileuton	29 (38) 0 (0)	24 (30) 2 (3)	53 (34) 2 (1)
Langwirksame Beta$_2$-Sympathomimetika	76 (100)	80 (100)	156 (100)
Seretide Fluticason w/Salmeterol Salmeterol Budesonid w/Formoterolfumarat Formoterol Dulera Fluticasonpropionat w/Salmeterol Formoterol w/Budesonid	42 (55) 12 (16) 8 (11) 7 (9) 3 (4) 3 (4) 2 (3) 1 (1)	41 (51) 14 (18) 10 (13) 8 (10) 6 (8) 2 (3) 2 (3) 1 (1)	83 (53) 26 (17) 18 (12) 15 (10) 9 (6) 5 (3) 4 (3) 2 (1)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
Kurzwirksame inhalative Bronchodilatatoren (einschließlich kurzwirksamer Kombinationspräparate), n (%)	9 (12)	8 (10)	17 (11)
Ipratropium	3 (4)	4 (5)	7 (4)
Fenoterol	3 (4)	2 (3)	5 (3)
Ipratropium und Fenoterol	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Terbutalin	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Bronchodilatatorische Xanthinderivate, n (%)	12 (16)	10 (13)	22 (14)
Theophyllin	12 (16)	9 (11)	21 (13)
Aminophyllin	0 (0)	1 (1)	1 (< 1)
Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten, n (%)	6 (8)	8 (10)	14 (9)
Tiotropium	6 (8)	8 (10)	14 (9)
Systemische Kortikosteroide, n (%)	27 (36)	13 (16)	40 (26)
Prednison	9 (12)	9 (11)	18 (12)
Prednisolon	4 (5)	2 (3)	6 (4)
Methylprednisolon	13 (17)	2 (3)	15 (10)
Betamethason	1 (1)	0 (0)	1 (< 1)
Tägliche Dosis an inhalativen Kortikosteroiden (Fluticason Äquivalent) in µg			
n (%)	76 (100)	80 (100)	156 (100)
MW	1014,0	979,9	996,5
SD	241,50	148,05	199,21
SE	27,70	16,55	15,95
Median	1000,0	1000,0	1000,0
Min; Max	600,0; 2000,0	600,0; 2000,0	600,0; 2000,0

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

ICS waren als Basismedikation bei allen Patienten erforderlich. Die Gruppe, die ICS oder ICS + LABA zu Studienbeginn erhielten, schlossen sich nicht gegenseitig aus, sodass die Inzidenz der Anwendung von ICS (total) 100 % übersteigt.

[1] Exazerbationen, die durch den Prüfarzt bestimmt wurden, mussten mit oralen, intramuskulären oder intravenösen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage in den letzten 12 Monaten behandelt worden sein.

[2] Die Patienten mussten mindestens einmal eine Bluteosinophilenzahl von mindestens 400 pro µl während des Screenings aufweisen, um randomisiert zu werden. Da dieser Wert nicht notwendigerweise ebenfalls zu Studienbeginn auftrat, weisen einige Patienten Werte unter 400 Bluteosinophile pro µl auf. Alle Patienten wiesen zu Screening einen ACQ ≥ 1,5 auf, lediglich 6 Patienten hatten zu Baseline einen ACQ < 1,5.

[3] Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jedes Oberbegriffs gezählt. Zudem wurde jeder Patient nur einmal innerhalb jeder therapeutischen Klasse gezählt.

mITT = modifizierte intention-to-treat, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, BMI = Body Mass Index, USA = United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika), FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second (forcierte Einsekundenkapazität), FVC = forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität), FEF = forced expiratory flow (forcierter exspiratorischer Flow), ACQ = Asthma Control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle), AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma), ASUI = Asthma Symptom Utility Index (Fragebogen zur Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen), SABA = short-acting $beta_2$-agonist (kurzwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRT = Interactive Response Technology, eCRF = electronic Case Report Form (Prüfbogen), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
Quelle: Analyse mITT [30]			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der mITT-Studienpopulation (Patientencharakteristika zu Studienbeginn)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – C38072/3083

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
N	**69**	**59**	**128**
Demographie			
Alter in Jahren			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW SD SE Median Min; Max	49,0 12,94 1,56 52,0 18,0; 73,0	48,3 12,22 1,59 51,0 20,0; 69,0	48,6 12,57 1,11 51,5 18,0; 73,0
Geschlecht			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Männlich Weiblich	26 (38) 43 (62)	21 (36) 38 (64)	47 (37) 81 (63)
Ethnie			
n (%)	66 (96)	53 (90)	119 (93)
Kaukasier Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner Asiaten	54 (78) 0 12 (17)	45 (76) 1 (2) 7 (12)	99 (77) 1 (<1) 19 (15)
Körpergewicht in kg			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW SD SE Median Min; Max	77,2 17,84 2,15 74,0 50,0; 130,0	71,5 15,02 1,95 71,0 48,0; 105,0	74,6 16,77 1,48 72,0 48,0; 130,0
Größe in cm			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW SD SE Median Min; Max	166,3 9,88 1,19 166,0 146,0; 190,0	166,1 9,25 1,20 166,0 139,8; 190,0	166,2 9,56 0,84 166,0 139,8; 190,0
BMI in kg/m^2			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW SD SE Median Min; Max	27,8 5,36 0,65 27,7 17,5; 46,6	26,0 5,49 0,71 26,4 17,4; 52,0	27,0 5,48 0,48 26,6 17,4; 52,0
Geographische Region			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
USA	4 (6)	4 (7)	8 (6)
Europa (ohne Deutschland)	37 (54)	30 (51)	67 (52)
Deutschland	9 (13)	11 (19)	20 (16)
Andere	19 (28)	14 (24)	33 (26)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Asthmavorgeschichte (Jahre)			
n (%)	68 (99)	59 (100)	127 (99)
MW	14,7	20,0	17,2
SD	11,48	14,54	13,20
SE	1,39	1,89	1,17
Median	12,5	17,1	14,6
Min; Max	0,4; 57,3	0,9; 66,7	0,4; 66,7
Anzahl der Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten[1]			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	2,246	2,254	2,250
SD	2,1241	1,8532	1,9961
SE	0,2557	0,2413	0,1764
Median	1,000	2,000	1,000
Min; Max	1,000; 12,000	1,000; 9,000	1,000; 12,000
Zeit seit der letzten Asthmaexazerbation (Monate)			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	5,463	5,554	5,505
SD	2,9399	3,2548	3,0770
SE	0,3539	0,4237	0,2720
Median	4,633	4,533	4,600
Min; Max	1,533; 12,967	1,700; 12,867	1,533; 12,967
Atemwegsreversibilität (%)			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	29,239	26,042	27,765
SD	32,3455	16,4697	26,2035
SE	3,8939	2,1442	2,3161
Median	21,591	22,609	21,689
Min; Max	11,565; 257,303	11,538; 88,618	11,538; 257,303
FEV_1 in Liter			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	1,988	1,921	1,957
SD	0,6518	0,6817	0,6639
SE	0,0785	0,0887	0,0587
Median	1,870	1,770	1,835
Min; Max	0,880; 3,560	0,870; 3,880	0,870; 3,880
Vorhergesagtes FEV_1 in % (% FEV_1 predicted)			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	66,487	65,865	66,200
SD	17,7342	21,3791	19,4224
SE	2,1349	2,7833	1,7167
Median	64,000	62,300	63,310
Min; Max	26,000; 112,280	26,000; 167,000	26,000; 167,000

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
FVC in Liter			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	2,931	3,036	2,979
SD	0,9731	0,8729	0,9261
SE	0,1171	0,1136	0,0819
Median	2,750	2,950	2,780
Min; Max	1,400; 5,680	1,610; 5,380	1,400; 5,680
FEF (Liter/Sekunde)			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	2,962	1,257	2,176
SD	12,7343	0,7734	9,3717
SE	1,5330	0,1007	0,8283
Median	1,410	1,010	1,265
Min; Max	0,260; 107,000	0,310; 3,750	0,260; 107,000
ACQ-7-Score zu Studienbeginn[2]			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	2,553	2,760	2,648
SD	0,8308	0,9533	0,8919
SE	0,1000	0,1241	0,0788
Median	2,429	2,429	2,429
Min; Max	0,857; 5,571	1,286; 5,143	0,857; 5,571
Gesamtscore AQLQ zu Studienbeginn			
n (%)	68 (99)	58 (98)	126 (98)
MW	4,217	4,150	4,186
SD	1,0760	0,8638	0,9808
SE	0,1305	0,1134	0,0874
Median	4,141	4,078	4,109
Min; Max	1,656; 6,406	2,563; 6,000	1,656; 6,406
Gesamtscore ASUI zu Studienbeginn			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	0,635	0,592	0,615
SD	0,2076	0,2246	0,2158
SE	0,0250	0,0292	0,0191
Median	0,641	0,590	0,632
Min; Max	0,095; 0,937	0,040; 1,000	0,040; 1,000
Bluteosinophilenzahl in 10^9/Liter[2]			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	0,748	0,662	0,708
SD	0,5897	0,4236	0,5196
SE	0,0710	0,0551	0,0459
Median	0,600	0,600	0,600
Min; Max	0,100; 3,400	0,100; 2,200	0,100; 3,400
Anwendung von SABA in den letzten 3 Tagen			
n (%)	69 (100)	57 (96)	126 (98)
Ja	51 (74)	46 (78)	97 (76)
Nein	18 (26)	11 (19)	29 (23)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
Durchschnittliche tägliche Anzahl an SABA-Hüben			
n (%)	63 (91)	53 (90)	116 (91)
MW SD SE Median Min; Max	2,106 1,6816 0,2119 1,700 0,000; 8,300	2,494 2,2159 0,3044 2,000 0,000; 10,000	2,284 1,9448 0,1806 1,850 0,000; 10,000
Stratifizierungsfaktor zu Studienbeginn			
OCS-Anwendung zu Studienbeginn			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Ja, randomisiert per IRT Nein, randomisiert per IRT	9 (13) 60 (87)	9 (15) 50 (85)	18 (14) 110 (86)
Ja, basierend auf eCRF Nein, randomisiert per eCRF	8 (12) 61 (88)	10 (17) 49 (83)	18 (14) 110 (86)
Geographische Region = USA?			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Ja Nein	4 (6) 65 (94)	4 (7) 55 (93)	8 (6) 120 (94)
Medikation[3]			
Therapeutische Klasse **Oberbegriff**			
Medikamente zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Inhalative Kortikosteroide, n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Seretide Fluticason Budesonid Budesonid w/Formoterolfumarat Fluticason w/Salmeterol Beclometason Ciclesonid Formoterol w/Budesonid Dulera Fluticasonpropionat w/Salmeterol	44 (64) 13 (19) 6 (9) 3 (4) 3 (4) 2 (3) 5 (7) 0 (0) 0 (0) 1 (1)	37 (63) 8 (14) 4 (7) 4 (7) 3 (5) 2 (3) 2 (3) 2 (3) 1 (2) 0 (0)	81 (63) 21 (16) 10 (8) 7 (5) 6 (5) 4 (3) 7 (5) 2 (2) 1 (< 1) 1 (< 1)
Inhalative Kortikosteroide und langwirksame Beta$_2$-Sympathomimetika, n (%)	20 (29)	17 (29)	37 (29)
Salmeterol and Fluticason Budesonid and Formoterol Mometason und Formoterol	15 (22) 5 (7) 1 (1)	11 (19) 6 (10) 1 (2)	26 (20) 11 (9) 2 (2)
Leukotrien-Inhibitoren, n (%)	16 (23)	13 (22)	29 (23)
Montelukast	16 (23)	13 (22)	29 (23)
Langwirksame Beta$_2$-Sympathomimetika	69 (100)	59 (100)	128 (100)
Seretide Salmeterol Budesonid w/Formoterolfumarat Formoterol Fluticason w/Salmeterol Formoterol w/Budesonid Dulera Fluticasonpropionat w/Salmeterol	44 (64) 12 (17) 3 (4) 6 (9) 3 (4) 0 (0) 0 (0) 1 (1)	37 (63) 8 (14) 4 (7) 4 (7) 3 (5) 2 (3) 1 (2) 0 (0)	81 (63) 20 (16) 7 (5) 10 (8) 6 (5) 2 (2) 1 (< 1) 1 (< 1)

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**Total**
Kurzwirksame inhalative Bronchodilatatoren (einschließlich kurzwirksamer Kombinationspräparate), n (%)	4 (6)	7 (12)	11 (9)
Fenoterol	3 (4)	3 (5)	6 (5)
Ipratropium	1 (1)	3 (5)	4 (3)
Terbutalin	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Bronchodilatatorische Xanthinderivate, n (%)	8 (12)	8 (14)	16 (13)
Theophyllin	8 (12)	8 (14)	16 (13)
Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten, n (%)	6 (9)	6 (10)	12 (9)
Tiotropium	6 (9)	6 (10)	12 (9)
Systemische Kortikosteroide, n (%)	8 (12)	10 (17)	18 (14)
Prednison	2 (3)	5 (8)	(5)
Prednisolon	5 (7)	2 (3)	7 (5)
Methylprednisolon	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Betamethason	0 (0)	1 (2)	1 (< 1)
Tägliche Dosis an inhalativen Kortikosteroiden (Fluticason Äquivalent) in µg			
n (%)	69 (100)	59 (100)	128 (100)
MW	915,5	1021,4	964,3
SD	211,75	317,85	270,10
SE	25,49	41,38	23,87
Median	1000,0	1000,0	1000,0
Min; Max	249,6; 1000,0	249,6; 2000,0	249,6; 2000,0

* Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg.

ICS waren als Basismedikation bei allen Patienten erforderlich. Die Gruppe, die ICS oder ICS + LABA zu Studienbeginn erhielten, schlossen sich nicht gegenseitig aus, sodass die Inzidenz der Anwendung von ICS (total) 100 % übersteigt.

[1] Exazerbationen, die durch den Prüfarzt bestimmt wurden, mussten mit oralen, intramuskulären oder intravenösen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage in den letzten 12 Monaten behandelt worden sein.

[2] Die Patienten mussten mindestens einmal eine Bluteosinophilenzahl von mindestens 400 pro µl während des Screenings aufweisen, um randomisiert zu werden. Da dieser Wert nicht notwendigerweise ebenfalls zu Studienbeginn auftrat, weisen einige Patienten Werte unter 400 Bluteosinophile pro µl auf. Alle Patienten wiesen zu Screening einen ACQ ≥ 1,5 auf, lediglich 6 Patienten hatten zu Baseline einen ACQ < 1,5.

[3] Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jedes Oberbegriffs gezählt. Zudem wurde jeder Patient nur einmal innerhalb jeder therapeutischen Klasse gezählt.

mITT = modifizierte intention-to-treat, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, BMI = Body Mass Index, USA = United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika), FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second (forcierte Einsekundenkapazität), FVC = forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität), FEF = forced expiratory flow (forcierter exspiratorischer Flow), ACQ = Asthma Control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle), AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma), ASUI = Asthma Symptom Utility Index (Fragebogen zur Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen), SABA = short-acting $beta_2$-agonist (kurzwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRT = Interactive Response Technology, eCRF = electronic Case Report Form (Prüfbogen), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum)

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-15: Therapieeskalation mit oralen Kortikosteroiden

	C38072/3082		C38072/3083	
	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**SoC + Placebo**	**SoC + Reslizumab**
Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie				
Anzahl der Patienten	29	33	28	18
Dauer der Behandlung				
MW (SD)	26,7 (28,01)	25,9 (66,73)	56,1 (120,29)	11,1 (7,26)
Median	12,0	10,0	12,0	10,0
Min, Max	2,0; 117,0	3,0; 392,0	3,0; 431,0	1,0; 30,0
Tägliche Dosis				
Betamethason				
MW (SD)	-	1,5	-	-
Median	-	1,5	-	-
Min, Max	-	1,5; 1,5	-	-
Methylprednisolon				
MW (SD)	27,1 (5,93)	16,0 (6,81)	19,9 (7,88)	18,7 (4,62)
Median	29,2	16,0	22,2	16,0
Min, Max	18,4; 32,0	11,2; 20,8	8,5; 32,0	16,0; 24,0
Prednison u. Prednisolon				
MW (SD)	32,6 (8,08)	30,8 (10,31)	27,5 (9,67)	28,5 (18,49)
Median	34,9	30,0	30,0	23,3
Min, Max	12,2; 45,0	6,3; 50,0	5,0; 50,0	5,0; 70,0
OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn und Therapieeskalation mittels OCS				
Anzahl der Patienten	14	5	5	2
Dauer der Behandlung				
MW (SD)	227,3 (121,55)	124,8 (117,73)	170,0 (154,43)	252,5 (16,26)
Median	282,0	84,0	193,0	252,5
Min, Max	7,0; 377,0	10,0; 297,0	8,0; 327,0	241,0; 264,0
Tägliche Dosis				
Deflazacort				
MW (SD)	-	48,8	-	-
Median	-	48,8	-	-
Min, Max	-	48,8; 48,8	-	-

	C38072/3082		C38072/3083	
	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**	**SoC + Placebo**	**SoC + Reslizumab**
Methylprednisolon				
MW (SD)	10,2 (3,87)	4,2	14,1 (13,97)	-
Median	9,5	4,2	14,1	-
Min, Max	5,9; 16,0	4,2; 4,2	4,2; 24,0	-
Prednison u. Prednisolon				
MW (SD)	15,3 (10,10)	22,4 (9,70)	10,5 (0,51)	8,8 (4,42)
Median	12,1	22,7	10,6	8,8
Min, Max	6,9; 37,5	12,7; 31,4	10,0; 11,0	5,7; 12,0

SoC = Standard of Care (Therapiestandard), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide),
MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), Min = Minimum, Max = Maximum
Quelle: Analyse mITT [30]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Nutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel basiert auf zwei RCTs. Um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu zeigen, wurden die Daten der mITT-Zielpopulation der Studien C38072/3082 und C38072/3083 herangezogen.

Studie C38072/3082

Studie C38072/3082 war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab in der Dosierung 3,0 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen und Erwachsenen mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 12 und 75 Jahre alt waren, eine bestätigte Asthmadiagnose, eine Eosinophilenzahl im Blut von 400 Zellen pro µl zu Studienbeginn sowie mindestens eine Asthmaexazerbation in den letzten 12 Monaten aufwiesen. Weiterhin mussten die Patienten eine Atemwegsreversibilität von mindestens 12 % nach Gabe von β-Agonisten sowie einen ACQ-Score von mindestens 1,5 haben und eine Dosis an Fluticason oder Äquivalent von mindestens 440 µg pro Tag einnehmen. Außerdem war die Dosis an OCS auf 10 mg pro Tag begrenzt.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie am hypereosinophilen Syndrom, anderen Lungenerkrankungen wie beispielsweise chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Lung Disease [COPD]), pulmonaler Fibrose, Lungenkrebs, pulmonalen

Veränderungen mit asthmatischen Symptomen und Eosinophilie wie beispielsweise Churg-Strauss-Syndrom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose litten. Gegenwärtige Raucher oder Patienten, die in den letzten 6 Monaten vor Screening geraucht haben, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Die Einnahme folgender Arzneimittel in den letzten 6 Monaten vor Screening führte ebenso zum Ausschluss aus der Studie: systemische Immunsuppressiva, immunmodulierende oder andere Biologika (inklusive aber nicht begrenzt auf anti-Immunglobulin E (IgE) monoklonale Antikörper), Methotrexat, Ciclosporin, Interferon-α, Anti-TNF (Anti-Tumor-Nekrose-Faktor) monoklonale Antikörper. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte der Kontakt mit durch Wasser übertragbare Parasiten dar. Auch Patienten, die bereits eine Behandlung mit anti-humanen Interleukin 5 (hIL-5) monoklonalen Antikörpern (z. B. Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab) erfahren haben, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Patienten, die in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten hatten oder an Durchfällen ungeklärter Ursache litten, wurden ebenfalls nicht randomisiert. Wurde der Patient in den letzten 4 Wochen vor Screening wegen einer Asthmaexazerbation behandelt, wurde er nicht randomisiert.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die folgenden Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten i. v. alle 4 Wochen (± 7 Tage) für 52 Wochen:

- SoC + Reslizumab (3,0 mg/kg Körpergewicht)
- SoC + Placebo

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 489 Patienten, die weltweit in 102 Studienzentren in 17 Ländern (Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Israel, Kolumbien, Malaysia, Neuseeland, Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Südafrika, Thailand, Tschechien, Ungarn, USA) behandelt wurden. Es wurden 244 Patienten in die Placebo-Gruppe und 245 Patienten in die Reslizumab-Gruppe randomisiert.

Diese ITT-Population ist für die Evaluation eines Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Um die Zielpopulation abbilden zu können, wurden post hoc die Patienten selektiert, die ausschließlich zulassungskonform therapiert wurden (mITT-Population) und die Vorgaben des G-BA bezüglich der zVT erfüllten.

Die mITT-Population umfasst erwachsene Patienten mit hochdosierten ICS + LABA ± OCS. In der mITT-Population betrug der Anteil weiblicher Patienten 58 %. Das Durchschnittsalter aller Patienten war 48,6 Jahre (Standardabweichung [SD]: 11,83). Der Anteil der Kaukasier betrug 88 %. Das Durchschnittsgewicht lag bei 81,3 kg (SD: 17,98) und der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) war 29,0 (SD: 6,06). Die mittlere Anzahl an Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten betrug 2,160 (SD: 2,2332) und die letzte Asthmaexazerbation trat im Mittel vor 5,153 Monaten (SD: 3,0360) auf. Der ACQ-7-Score, der AQLQ-Score und der ASUI-Score lagen zu Studienbeginn bei 2,955 (SD: 0,8824), 4,136 (SD: 1,1571) und 0,565 (SD: 0,2055). Die mittlere Anzahl an Eosinophilen im Blut betrug 0,738 x 10^9 Zellen pro Liter (SD: 1,0112). Drei Tage vor Studienbeginn wendeten 74 % der Patienten SABA mit täglich im Durchschnitt 3,073 Hübe (SD: 3,5546) an. Letztlich wurden 26 (34 %) und 13 (16 %) Patienten, die OCS zu Studienbeginn bereits anwendeten, in die Placebo-Gruppe bzw.

Reslizumab-Gruppe basierend auf dem Prüfbogen (electronic Case Report Form [eCRF]) randomisiert.

Primärer Endpunkt war der Vergleich von SoC + Reslizumab vs. SoC + Reslizumab bzgl. der Häufigkeit klinischer Asthmaexazerbationen (clinical asthma exacerbations [CAEs]). Sekundäre Endpunkte umfassten die (Gesamt-)Veränderung des ACQ-Scores, des ASUI-Scores, die Anwendung von SABA über 16 Wochen, die Zeit bis zur ersten CAE und die Gesamtveränderung in der Anzahl der Eosinophilen im Blut über 16 und 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere Zielkriterien waren: Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch, Veränderung der Lungenfunktion über die Parameter % predicted FEV_1, FVC und $FEF_{25\,\%-75\,\%}$ von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch, Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch, Veränderung des ACQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch, Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 16, 32 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch, Veränderung beim Bedarf an SABA von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch, Veränderung in der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch. Primäre Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung war die mITT-Population. Post hoc wurden die Endpunkte „Anzahl der Patienten mit CAEs“, „ACQ-5“ und „ASUI Responder“ analysiert. Die Verträglichkeit und Sicherheit wurden anhand der Erfassung von UEs, SUEs und UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, beurteilt. Datengrundlage für die Analyse der Sicherheitsendpunkte war die mITT-Population.

Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen für die Stratifizierungsfaktoren „OCS-Anwendung zu Studienbeginn (= Schweregrad der Erkrankung)“ und „Geographische Region“ durchgeführt. Zudem wurden post hoc Subgruppenanalysen bzgl. Alter, Geschlecht, Ethnie, Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn durchgeführt.

In Studie C38072/3082 wurden zudem die „Beobachtung des Auftretens von Nasenpolypen bei einer Gruppe von Patienten, die mindestens 18 Jahre alt sind“, „Charakterisierung von Fibulin-1 und anderen Biomarkern im Blut, die mit Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge assoziiert sind“, „Untersuchung von Unterschieden in Wirksamkeitsparametern in Subgruppen von Patienten, definiert nach pharmakogenetischen Asthma-Markern“ und die „Bestimmung von IgE“ als explorative Zielkriterien erfasst.

Studie C38072/3083

Bei Studie C38072/3083 handelte es sich ebenfalls um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Untersucht wurden gleichermaßen die Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab in der Dosierung 3,0 mg/kg Körpergewicht im

Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen und Erwachsenen (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit ICS und einem Controller kontrolliert werden konnten.

Die Art und Dosierung der Intervention sowie die Ein- und Ausschlusskriterien waren mit denen in Studie C38072/3082 identisch. Es gab lediglich leichte Abweichungen bei den „explorativen Zielkriterien". In Studie C38072/3083 wurde als exploratives Zielkriterium nur die „Bestimmung von Eosinophilen im Sputum und Charakterisierung spezieller Asthma-Marker in Sputum-Überständen" erfasst.

Unterschiede bestanden des Weiteren in der Studienpopulation und den Standorten der Studienzentren. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 464 Patienten, die weltweit in 82 Studienzentren in 15 Ländern (Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Südkorea, Mexiko, Peru, Rumänien, Russland, Slowakei, Taiwan, Ukraine, USA) behandelt wurden. Es wurden 232 Patienten in die SoC + Placebo-Gruppe und 232 Patienten in die SoC + Reslizumab-Gruppe randomisiert.

Die mITT-Population umfasst erwachsene Patienten mit hochdosierten ICS + LABA ± OCS. In der mITT-Population betrug der Anteil weiblicher Patienten 63 %. Die Patienten waren im Durchschnitt 48,6 Jahre alt (SD: 12,57). Der Anteil der Kaukasier betrug 77 %. Die Patienten waren im Durchschnitt 74,6 kg schwer (SD: 16,77) und der damit durchschnittlich ermittelte BMI war 27,0 (SD: 5,48). In den letzten 12 Monaten hatte jeder Patient im Mittel 2,250 (SD: 1,9961) Asthmaexazerbationen erlitten und die letzte Asthmaexazerbation war im Mittel vor 5,505 Monaten (SD: 3,0770). Der ACQ-Score, AQLQ-Score und ASUI-Score betrugen zu Studienbeginn 2,648 (SD: 0,8919), 4,186 (SD: 0,9808) und 0,615 (SD: 0,2158). Die mittlere Anzahl an Eosinophilen im Blut lag bei 0,708 x 10^9 Zellen pro Liter (SD: 0,5196). Drei Tage vor Studienbeginn verwendeten 76 % der Patienten SABA und wendeten täglich im Durchschnitt 2,284 Hübe (SD: 1,9448) an. Letztlich konnten 8 (12 %) und 10 (17 %) Patienten, die OCS zu Studienbeginn anwendeten, gemäß eCRF in der SoC + Placebo-Gruppe bzw. SoC + Reslizumab-Gruppe randomisiert werden.

Therapieeskalation mit oralen Kortikosteroiden

Gemäß des G-BA-Beratungsgesprächs sollen die Dauer und Dosierung bzw. die Änderung der OCS-Gabe dokumentiert und diskutiert werden (Tabelle 4-15). Die Anwendung von OCS im Rahmen einer Therapieeskalation bei Verschlechterung der Asthmasymptome (Initiierung oder Erhöhung einer OCS-Therapie) war für Patienten in beiden Studien zu jedem Zeitpunkt auf ärztliche Anweisung möglich. Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn konnten diese fortführen und individuell eskalieren. Dies wird durch die Erhebung folgender Daten verdeutlicht.

OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn und Therapieeskalation mittels OCS

Die Anzahl an Patienten mit einer Erhaltungstherapie zu Studienbeginn betrug in der mITT-Population „hochdosiertes ICS + LABA ± OCS" 39 Patienten (25 %) C38072/3082 bzw. 18 Patienten (14 %) in Studie C38072/3083.

Die Patienten eskalierten individuell ihre OCS-Erhaltungstherapie mit niedrigen Dosen für mindestens 124 Tage.
In Studie C38072/3082 erhielten zu Studienbeginn 26 Patienten (34,2 %) bei SoC + Placebo bzw. 13 Patienten (16,3 %) bei SoC + Reslizumab bereits eine Erhaltungstherapie mit OCS. Unter diesen betrug die Anzahl der Patienten, die ihre OCS-Therapie während der Studie erhöhten, 14 Patienten (53,8 %) in der SoC + Placebo- bzw. 5 (38,5 %) Patienten in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 227,3 Tage (SD: 121,55) in der SoC + Placebo-Gruppe und 124,8 Tage (SD: 117,73) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 15,3 mg (SD: 10,10) bzw. 22,4 mg (SD: 9,70). Dies entspricht gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon einer niedrigen Dosierung [8; 28].

Die Patienten eskalierten ebenfalls individuell ihre OCS-Erhaltungstherapie mit niedrigen Dosen für mindestens 170 Tage.
In Studie C38072/3083 erhielten zu Studienbeginn 8 Patienten (11,6 %) bei SoC + Placebo bzw. 10 Patienten (16,9 %) bei SoC + Reslizumab bereits eine Erhaltungstherapie mit OCS. Unter diesen betrug die Anzahl der Patienten, die ihre OCS-Therapie während der Studie erhöhten, 5 Patienten (62,5 %) bzw. 2 Patienten (20,0 %) in der SoC + Placebo- bzw. SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 170 Tage (SD: 154,43) in der SoC + Placebo-Gruppe und 252,5 Tage (SD: 16,26) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 10,5 mg (SD: 0,51) bzw. 8,8 mg (SD: 4,42). Dies entspricht gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon einer niedrigen Dosierung [8; 28].

Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie

Die Patienten initiierten eine OCS-Therapie mit niedrigen Dosen über mindestens 25 Tage. Bei Patienten, die zu Studienbeginn keine OCS erhielten, wurde eine OCS-Therapie in Studie C38072/3082 bei 29 Patienten (38,2 %) bzw. 33 Patienten (41,3 %) bei SoC + Placebo bzw. SoC + Reslizumab während der Studiendauer begonnen. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 26,7 Tage (SD: 28,01) in der SoC + Placebo-Gruppe und 25,9 Tage (SD: 66,73) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 32,6 mg (SD: 8,08) bzw. 30,8 mg (SD: 10,31). Dies ist gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon eine niedrige Dosierung und entspricht einer ca. 4-mal längeren Therapiedauer als der in der GINA-Leitlinie empfohlenen Stoßtherapie von 50 mg für 5 – 7 Tage bei Verschlechterung der Asthmasymptome [8; 7; 28].

Die Patienten begannen neu eine OCS-Therapie mit niedrigen Dosen über mindestens 11 Tage.
In Studie C38072/3083 wurde eine OCS-Therapie bei 28 Patienten (40,6 %) bzw. 18 (30,5 %) Patienten bei SoC + Placebo bzw. SoC + Reslizumab während der Studiendauer begonnen. Die mittlere Dauer der Behandlung mit OCS betrug 56,1 Tage (SD: 120,29) in der

SoC + Placebo-Gruppe und 11,1 Tage (SD: 7,26) in der SoC + Reslizumab-Gruppe. Die mittlere verabreichte Dosis betrug hierbei für beispielsweise Prednison- und Prednisolon-Präparate 27,5 mg (SD: 9,67) bzw. 28,5 mg (SD: 18,49). Dies ist gemäß Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon eine niedrige Dosierung und entspricht einer längeren Therapiedauer als der in der GINA-Leitlinie empfohlenen Stoßtherapie von 50 mg für 5 – 7 Tage bei Verschlechterung der Asthmasymptomatik [8; 7; 28].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population in den Studien C38072/3082 und C38072/3083 umfasste Patienten der GINA Therapiestufen 4 und 5, welche, laut der internationalen GINA-Leitlinie und der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), schweres Asthma widerspiegelt [7; 14]. Die Patienten werden anhand der Schweregradeinteilung medikamentös behandelt und die damit verabreichte Standardtherapie und die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Hinsichtlich der Verteilung demographischer Parameter können europäische Studien als Vergleich herangezogen werden. Der Frauenanteil in der vorliegenden Nutzenbewertung liegt in Studie C38072/3082 bei 58 %, in Studie C38072/3083 bei 63 %. Die Studienpopulation in den europäischen Untersuchungen von Hekking et al. 2014, von Bülow et al. 2014, Barros et al. 2015, Kauppi et al. 2014 und Schleich et al. 2015 haben einen vergleichbaren Frauenanteil von 65,2 %, 54,3 %, 52,4 %, 72 % und 57 % [64-68]. Der Frauenanteil entspricht demnach dem europäischen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C38072/3082	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie C38072/3082 und C38072/3083

Bei den Studien C38072/3082 und C38072/3083 handelt es sich um multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Sprachsteuerungs-Systems (Interactive Response Technology [IRT]). Als Faktoren zur Stratifizierung wurden die Anwendung von OCS zu Studienbeginn (ja/nein) sowie die Geographische Region (US/Andere) verwendet. Die Stratifizierung wurde durch einen qualifizierten Dienstleister (Pharmaceutical Product Development LLC) durchgeführt, der die IRT mit einer computergestützten, zentralen Randomisierung nutzte. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren gemäß der Gruppenzuteilung verblindet. Das zusätzliche Data und Safety Monitoring Board (DSMB)-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet die Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen). Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial beider Studien als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Todesfälle	Anzahl der Patienten mit CAEs*	Häufigkeit von CAEs*	Zeit bis zur ersten CAE*	ACQ-5- und ACQ-7-Score	AQLQ-Score
C38072/3082	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C38072/3083	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	ASUI-Score	**Blut-eosinophilen-zahl**	**UEs**	**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**	**SUEs**	
C38072/3082	ja	ja	ja	ja	ja	
C38072/3083	ja	ja	ja	ja	ja	

* die/das zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten.

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), ACQ = Asthma Control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle), AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma), ASUI = Asthma Symptom Utility Index (Fragebogen zur Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen), (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Gemäß den Anforderungen des Beratungsgesprächs 2016-B-040 vom 09.06.2016 wird für die Bewertung des Zusatznutzens lediglich die mITT-Population (erwachsene Patienten mit hochdosierten ICS und LABA [vgl. GINA Stufe 4] bzw. hochdosierten ICS und LABA und OCS [vgl. GINA Stufe 5]) herangezogen [13].

Die für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen basieren auf den mITT-Populationen der Studien C38072/3082 und C38072/3083. Insgesamt wurden 76 Patienten (31,1 %) Patienten der ITT-Population aus der Behandlungsgruppe SoC + Placebo und 80 Patienten (32,7 %) der ITT-Population aus der Behandlungsgruppe SoC + Reslizumab der Studie C38072/3082 sowie 69 Patienten (29,7 %) der ITT-Population aus der Intervention SoC + Placebo und 59 Patienten (25,4 %) der ITT-Population aus der Intervention SoC + Reslizumab der Studie C38072/3083 eingeschlossen. Die Reduktion der ITT- zu der mITT-Population ist notwendig, um der Zulassung von Reslizumab und der vom G-BA geforderten zVT zu entsprechen. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte in der ITT-Population und mITT-Population. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass dies einen substanziellen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Es wird daher auf eine getrennte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

Der Therapiestandard (SoC), ist in den folgenden dargestellten Ergebnissen immer als die Therapie zu sehen, die die Basismedikation der Patienten darstellt. Die Basismedikation umfasst hochdosierte ICS und LABA und ggf. OCS und entspricht der vom G-BA bestimmten zVT.

Die beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 sind sowohl hinsichtlich methodischer Aspekte (gleiche statistische Analysen) als auch medizinischer Aspekte (Charakteristika zu Studienbeginn) hinreichend vergleichbar. Die Ergebnisse der beiden Studien werden daher quantitativ in einer Meta-Analyse zusammengefasst und im Folgenden dargestellt und diskutiert. In der Meta-Analyse spiegelt „Experimental“ die Behandlungsgruppe „SoC + Reslizumab“ und „Control“ die Behandlungsgruppe „SoC + Placebo“ wider. Geringe Abweichungen zwischen den Konfidenzintervallen, die in Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-66 und Abbildung 4-3 bis Abbildung 4-83 bestehen, ergaben sich aus der Berechnung des logarithmierten Standardfehlers aus den Konfidenzintervallen der Effektschätzer [69]. Dabei wurde das 97,5 %-Quantil der Normalverteilung durch den Wert 2 (statt 1,96) approximiert.

4.3.1.3.1.1 Todesfälle - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Im Rahmen der Sicherheitsbewertung wurden anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen zusätzlich auch Todesfälle erfasst.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Todesfälle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Todesfälle		
n (%)	0 (0)	0 (0)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	NBB	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	NBB	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Todesfälle		
n (%)	0 (0)	0 (0)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	NBB	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	NBB	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Todesfälle, KI = Konfidenzintervall, NBB = nicht berechenbar, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

In den Studien C38072/3082 und C38072/3083 sind keine tödlichen UEs aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für den Endpunkt „Todesfälle“ keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Anzahl der Patienten mit klinischen Asthmaexazerbationen (CAEs) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“

Studie	Operationalisierung

C38072/3082	CAEs wurden über 52 Wochen erfasst. Als CAE wurde eine Exazerbation (Asthmaanfall, Asthmaschub) bezeichnet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:
	• Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste dabei erfüllt sein:
	  • ungeplanter Besuch in einer Arztpraxis für eine Zerstäuber-Behandlung oder anderen Akutbehandlungen, die die Verschlechterung der Asthmasymptome verhindern,
	  • Asthmabezogene Behandlung in einer Notaufnahme,
	  • Asthmabezogene Hospitalisierung
	Weiterhin musste die Verschlechterung der klinischen Anzeichen und der Asthmasymptome durch mindestens eines der nachfolgenden Kriterien bestätigt werden:
	• Abfall der FEV_1 um ≥ 20 % im Vergleich zu Studienbeginn,
	• Abfall der PEFR um ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen,
	• Einstufung des Anfalls durch den behandelnden Arzt als Verschlechterung der Symptome oder anderer klinischer Anzeichen.
	Der Prüfarzt nahm wesentliche Merkmale einer CAE im eCRF auf, d.. die Art der medizinischen Intervention (Änderung der Kortikosteroidtherapie oder Notfallbehandlung) und/oder die Abnahme der Lungenfunktion (FEV_1 oder PEFR). Die im eCRF aufgezeichneten Asthmaverschlechterungen werden als "vom Prüfarzt bestimmten CAEs" bezeichnet. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde jedoch ein Entscheidungskomitee (adjudication committee [AC]) gebildet. Das Entscheidungskomitee stellte die einheitliche Beurteilung der CAEs sicher. Bei den durch das AC beurteilten CAEs handelt es sich um die sog. „bestätigten CAEs“. Während der Beurteilung der CAEs war das AC stets verblindet.
	Die Patienten wurden bei Auftreten einer CAE angewiesen, das Studienzentrum zu kontaktieren und innerhalb von 48 Stunden oder so schnell wie möglich für eine Bewertung der CAE zu erscheinen. Falls Patienten während eines regulären Studienbesuchs eine CAE erlitten, konnte aus Sicherheitsgründen auf die Spirometrie verzichtet werden.
	Mehrere CAEs wurden als eine CAE gewertet, wenn einer der folgenden Fälle auftrat:
	• Wiederholte außerplanmäßige Behandlung in einer Notaufnahme, Notfallpraxis oder Arztpraxis zur Akutbehandlung von Asthma-assoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode
	• Hospitalisierungen (≥ 24 Stunden) aufgrund von Asthma-assoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode
	Im Dossier werden folgende a priori definierten CAEs dargestellt, die zu:
	• einer Hospitalisierung,
	• einer Notfallbehandlung,
	• einem ungeplanten Arztbesuch,
	• einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung,
	• einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch,
	• einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch

	führten. Aufgrund der seltenen Ereignisse wurden die kombinierten Endpunkte „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“, „Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ und „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ ausgewertet. Statistische Auswertung Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE[1]“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Hospitalisierung		
n (%)	3 (3,9)	2 (2,5)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6239 0,101; 3,841 0,6110	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6333 0,109; 3,687 0,6113	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0145 -0,070; 0,041 0,6096	
Notfallbehandlung		
n (%)	6 (7,9)	4 (5,0)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6140 0,166; 2,267 0,4643	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6333 0,186; 2,157 0,4651	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0289 -0,106; 0,048 0,4623	
Ungeplanter Arztbesuch		
n (%)	21 (27,6)	15 (18,8)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6044 0,284; 1,284 0,1904	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6786 0,379; 1,216 0,1927	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0888 -0,221; 0,043 0,1872	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung		
n (%)	8 (10,5)	6 (7,5)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6892 0,227; 2,088 0,5104	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7125 0,259; 1,958 0,5110	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0303 -0,120; 0,060 0,5096	
Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n (%)	25 (32,9)	17 (21,3)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5505 0,268; 1,129 0,1033	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6460 0,380; 1,098 0,1062	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1164 -0,255; 0,022 0,0995	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n (%)	26 (34,2)	19 (23,8)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5990 0,298; 1,206 0,1512	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6942 0,420; 1,146 0,1537	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1046 -0,246; 0,037 0,1479	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Hospitalisierung		
n (%)	2 (2,9)	1 (1,7)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5776 0,051; 6,535 0,6574	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,5847 0,054; 6,288 0,6579	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0120 -0,064; 0,039 0,6469	
Notfallbehandlung		
n (%)	3 (4,3)	1 (1,7)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3793 0,038; 3,748 0,4068	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,3898 0,042; 3,649 0,4090	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0265 -0,085; 0,032 0,3726	
Ungeplanter Arztbesuch		
n (%)	13 (18,8)	8 (13,6)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6757 0,259; 1,763 0,4230	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7197 0,320; 1,617 0,4256	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0528 -0,180; 0,074 0,4153	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung		
n (%)	4 (5,8)	2 (3,4)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5702 0,101; 3,230 0,5255	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,5847 0,111; 3,080 0,5267	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0241 -0,096; 0,048 0,5118	
Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n (%)	15 (21,7)	9 (15,3)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6480 0,260; 1,612 0,3509	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7017 0,332; 1,485 0,3544	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0648 -0,199; 0,069 0,3420	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n (%)	16 (23,2)	10 (16,9)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6760 0,280; 1,631 0,3834	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7309 0,360; 1,486 0,3866	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0624 -0,201; 0,076 0,3760	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg		
[1] Umfasst sog. bestätigte CAEs, die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.		
Die gezählten CAEs ereigneten sich zwischen der Vollendung der ersten Dosis der Studienmedikation und 2 Wochen nach Ende der Behandlung/des vorzeitigen Behandlungsabbruchs.		
CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit mindesten einer CAE, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma		
Quelle: Analyse mITT [30]		

Für die Evaluation des Endpunktes „Anzahl der Patienten mit CAEs“ wurden die Effektmaße OR, RR und ARR herangezogen. In beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 hatten die Patienten ein geringeres Risiko für eine CAE unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo. Es zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-23).

Studie C38072/3082

In der SoC + Placebo-Gruppe wurden 3 Patienten (3,9 %) und in der SoC + Reslizumab-Gruppe 2 Patienten (2,5 %) aufgrund einer CAE hospitalisiert. Das Risiko war demnach unter SoC + Reslizumab um 37 % geringer als unter SoC + Placebo (RR = 0,6333; 95 %-KI [0,109; 3,687]; p = 0,6113). Eine notärztliche Versorgung mussten 6 Patienten (7,9 %) gegenüber 4 Patienten (5,0 %) in Anspruch nehmen. Das Risiko war demzufolge unter SoC + Reslizumab um 37 % geringer als unter SoC + Placebo (RR = 0,6333; 95 %-KI [0,186; 2,157]; p = 0,4651). Ein ungeplanter Arztbesuch lag bei 21 Patienten (27,6 %) versus 15 Patienten (18,8 %) vor. Das Risiko war demnach unter SoC + Reslizumab um 32 % geringer (RR = 0,6786; 95 %-KI [0,379; 1,216]; p = 0,1927). Die kombinierten Endpunkte Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung, Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch sowie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch resultierten unter SoC + Reslizumab in einem um 29 % (RR = 0,7125; 95 %-KI [0,259; 1,958]; p = 0,5110), 35 % (RR = 0,6460; 95 %-KI [0,380; 1,098]; p = 0,1062) und 31 % (RR = 0,6942; 95 %-KI [0,420; 1,146]; p = 0,1537) geringeren Risiko eine CAE zu erleiden als unter SoC + Placebo.

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse aus Studie C38072/3082 konnten in Studie C38072/3083 bestätigt werden. Es wurden 2 Patienten (2,9 %) gegenüber 1 Patienten (1,7 %) unter SoC + Placebo bzw. SoC + Reslizumab aufgrund einer CAE hospitalisiert. Das Risiko war demnach unter SoC + Reslizumab um 42 % geringer als unter SoC + Placebo (RR = 0,5847; 95 %-KI [0,054;

6,288]; p = 0,6579). Eine notärztliche Versorgung mussten 3 Patienten (4,3 %) gegenüber 1 Patienten (1,7 %) in Anspruch nehmen (RR = 0,3898; 95 %-KI [0,042; 3,649]; p = 0,4090). Ein ungeplanter Arztbesuch lag bei 13 Patienten (18,8 %) versus 8 Patienten (13,6 %) vor. Das Risiko war demnach unter SoC + Reslizumab um 28 % geringer als unter SoC + Placebo (RR = 0,7197; 95 %-KI [0,320; 1,6179; p = 0,4256). Die kombinierten Endpunkte Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung, Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch sowie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch resultierten in 4 Patienten (5,8 %) gegenüber 2 Patienten (3,4 %), 15 Patienten (21,7 %) gegenüber 9 Patienten (15,3 %) sowie 16 Patienten (23,2 %) gegenüber 10 Patienten (16,9 %) in der SoC + Placebo- bzw. SoC + Reslizumab-Gruppe. Sie resultierten demzufolge unter SoC + Reslizumab in einem um 42 % (RR = 0,5847; 95 %-KI [0,111; 3,080]; p = 0,5267), 30 % (RR = 0,7017; 95 %-KI [0,332; 1,485]; p = 0,3544) und 27 % (RR = 0,7309; 95 %-KI [0,360; 1,486]; p = 0,3866) geringeren Risiko eine CAE zu erleiden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

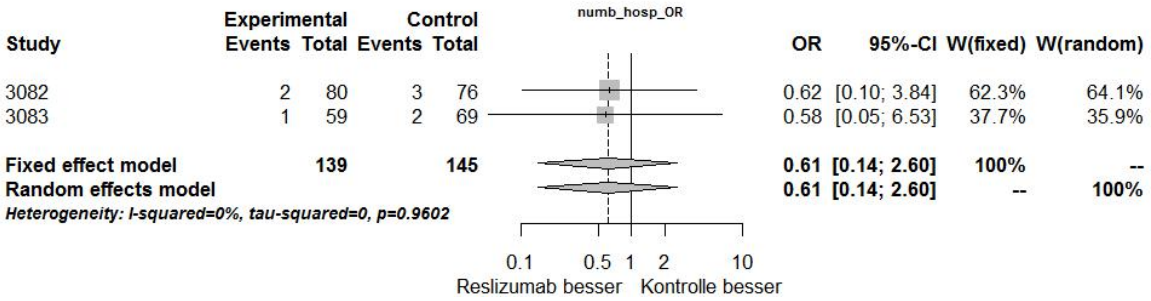


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

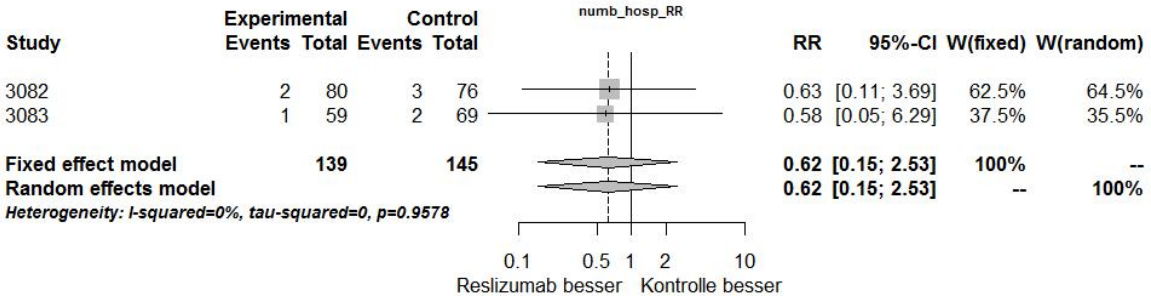


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

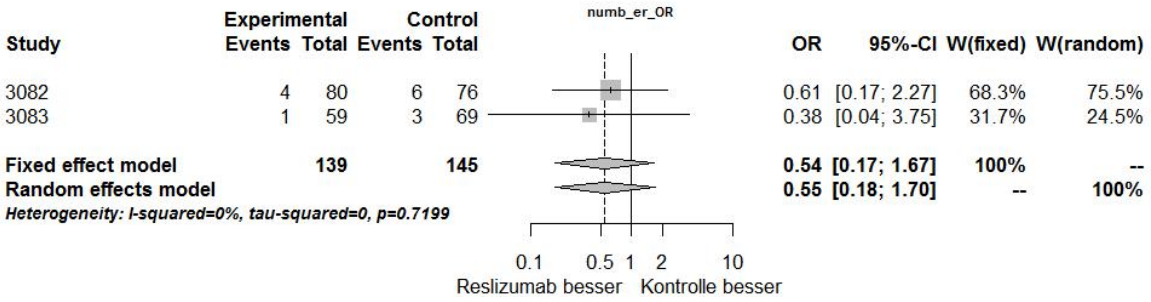


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

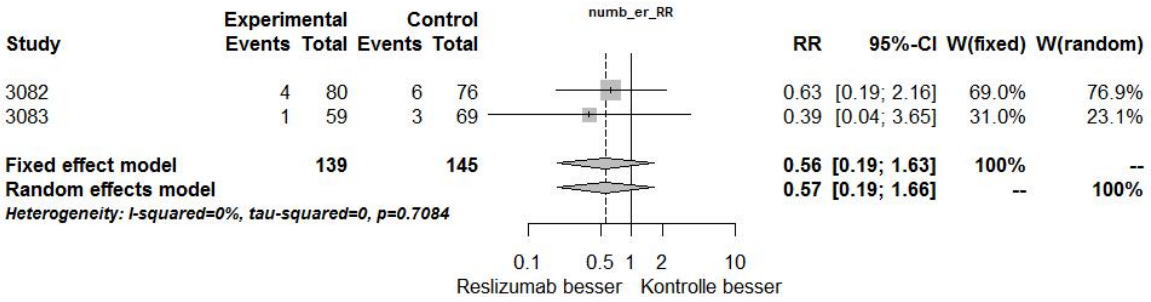


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

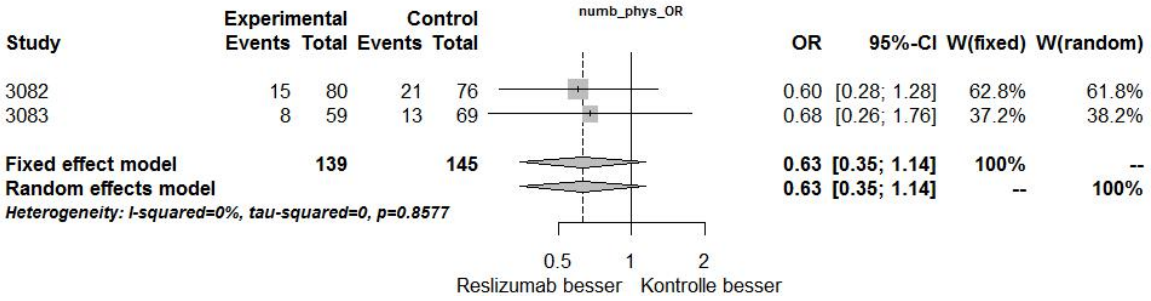


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

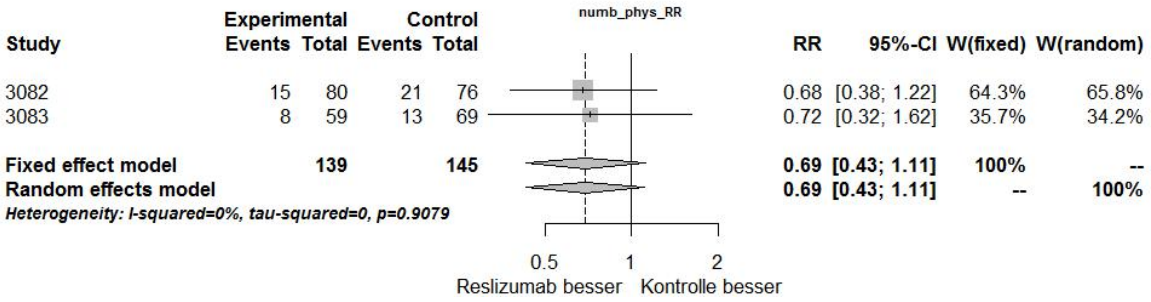


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

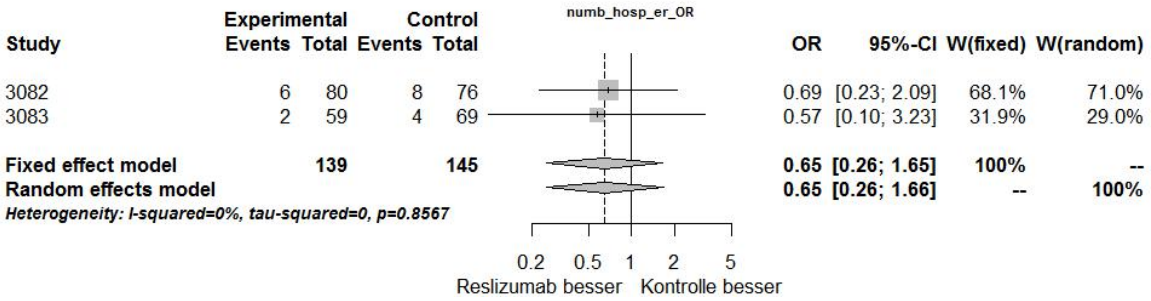


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

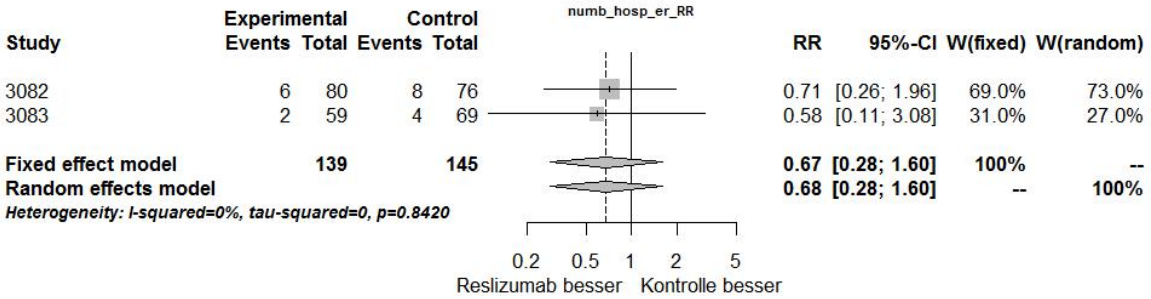


Abbildung 4-10: Meta-Analyse den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führten aus RCT;
SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

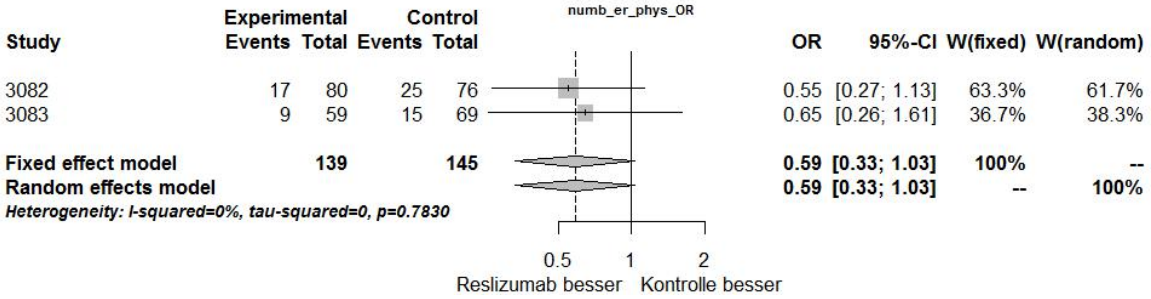


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

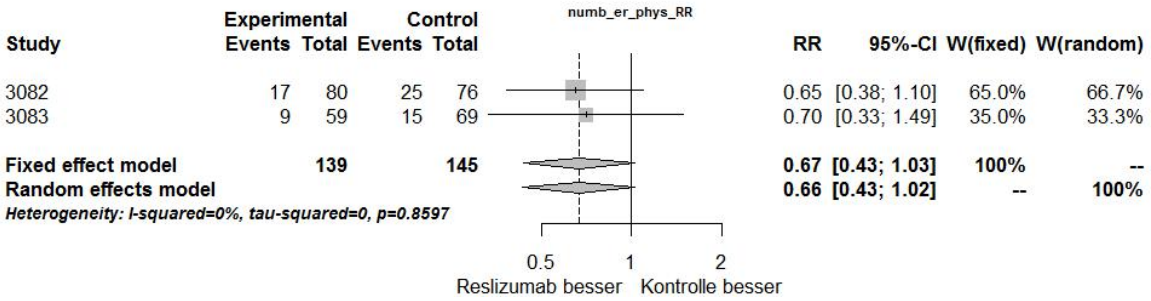


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

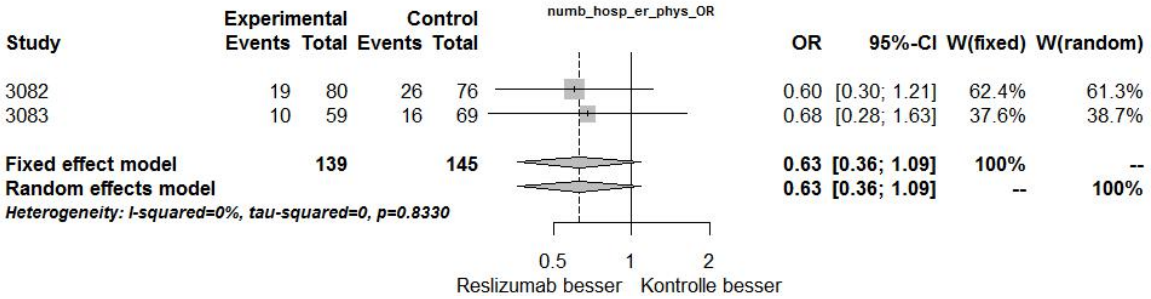


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

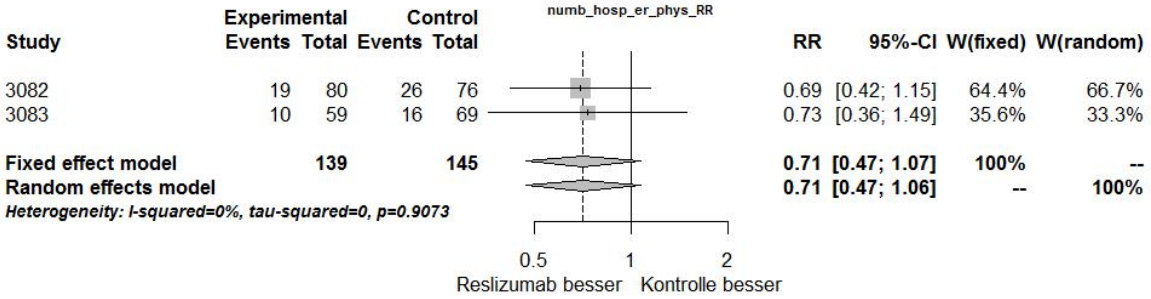


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-3 bis Abbildung 4-14). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

In der Meta-Analyse zeigte sich, dass das Risiko unter SoC + Reslizumab aufgrund einer CAE hospitalisiert werden zu müssen um 38 % geringer war als unter SoC + Placebo (RR = 0,6156; 95 %-KI [0,1496; 2,5339]; p = 0,5016). Das Risiko notärztlich versorgt werden zu müssen, war unter SoC + Reslizumab um 43 % geringer als unter SoC + Placebo (RR = 0,5662; 95 %-KI [0,1933; 1,6585]; p = 0,2996). Das Risiko für einen ungeplanten Arztbesuch aufgrund einer CAE, war unter SoC + Reslizumab um 31 % geringer als unter SoC + Placebo (RR = 0,6924; 95 %-KI [0,4313; 1,1114]; p = 0,1279). Die kombinierten Endpunkte CAEs und Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung, Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch sowie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch zeigten unter SoC + Reslizumab ein um 32 %

(RR = 0,6755; 95 %-KI [0,2848; 1,6019]; p = 0,3732), 34 % (RR = 0,6641; 95 %-KI [0,4307; 1,0238]; p = 0,0638) und 29 % (RR = 0,7062; 95 %-KI [0,469; 1,0636]; p = 0,096) geringeres Risiko als unter SoC + Placebo. Zwischen den Gruppen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-3 bis Abbildung 4-14). Die Daten sind als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.3 Häufigkeit von CAEs – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit von CAEs“

Studie	Operationalisierung

C38072/3082	CAEs wurden über 52 Wochen erfasst. Als CAE wurde eine Exazerbation (Asthmaanfall, Asthmaschub) bezeichnet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:
	• Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste dabei erfüllt sein:
	  • ungeplanter Besuch in einer Arztpraxis für eine Zerstäuber-Behandlung oder anderen Akutbehandlungen, die die Verschlechterung der Asthmasymptome verhindern
	  • Asthmabezogene Behandlung in einer Notaufnahme
	  • Asthmabezogene Hospitalisierung
	Weiterhin musste die Verschlechterung der klinischen Anzeichen und der Asthmasymptome durch mindestens eines der nachfolgenden Kriterien bestätigt werden:
	• Abfall der FEV_1 um ≥ 20 % im Vergleich zu Studienbeginn
	• Abfall der PEFR um ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen
	• Einstufung des Anfalls durch den behandelnden Arzt als Verschlechterung der Symptome oder anderer klinischer Anzeichen.
	Der Prüfarzt nahm wesentliche Merkmale einer CAE im eCRF auf, d.. die Art der medizinischen Intervention (Änderung der Kortikosteroidtherapie oder Notfallbehandlung) und/oder die Abnahme der Lungenfunktion (FEV_1 oder PEFR). Die im eCRF aufgezeichneten Asthmaverschlechterungen werden als "vom Prüfarzt bestimmten CAEs" bezeichnet. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde jedoch ein Entscheidungskomitee (adjudication committee [AC]) gebildet. Das Entscheidungskomitee stellte die einheitliche Beurteilung der CAEs sicher. Bei den durch das AC beurteilten CAEs handelt es sich um die sog. „bestätigten CAEs“. Während der Beurteilung der CAEs war das AC stets verblindet.
	Die Patienten wurden bei Auftreten einer CAE angewiesen, das Studienzentrum zu kontaktieren und innerhalb von 48 Stunden oder so schnell wie möglich für eine Bewertung der CAE zu erscheinen. Falls Patienten während eines regulären Studienbesuchs eine CAE erlitten, konnte aus Sicherheitsgründen auf die Spirometrie verzichtet werden.
	Mehrere CAEs wurden als eine CAE gewertet, wenn einer der folgenden Fälle auftrat:
	• Wiederholte außerplanmäßige Behandlung in einer Notaufnahme, Notfallpraxis oder Arztpraxis zur Akutbehandlung von Asthma-assoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode
	• Hospitalisierungen (≥ 24 Stunden) aufgrund von Asthma-assoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode
	Im Dossier werden folgende a priori definierten CAEs dargestellt, die zu:
	• einer Hospitalisierung
	• einer Notfallbehandlung
	• einem ungeplanten Arztbesuch
	• einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung
	• einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch
	• einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch
	führten.

	Aufgrund der seltenen Ereignisse wurden die kombinierten Endpunkte „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“, „Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ und „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ ausgewertet. Für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ wird die Häufigkeit von CAEs anhand des Ratenverhältnisses (Rate Ratio) zwischen den Gruppen dargestellt. Statistische Auswertung Die adjustierte CAE-Rate und die Rate Ratio wurden anhand einer negativ Binomial-Regression bestimmt.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Häufigkeit von CAEs[1]“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Hospitalisierung		
n	3	2
MW	0,04	0,03
SD	0,196	0,157
SE	0,022	0,018
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 1,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,0100	
95 %-KI	-0,3598; 0,3398	
p-Wert	0,9550	
Adjustierte CAE-Rate	0,0000	0,0000
95 %-KI	0,0000; ∞	0,0000; ∞
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,6204	
95 %-KI	0,1022; 3,7679	
p-Wert	0,6040	
Notfallbehandlung		
n	11	6
MW	0,14	0,08
SD	0,559	0,348
SE	0,064	0,039
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 3,00	0,00; 2,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,0600	
95 %-KI	-0,9745; 0,8545	
p-Wert	0,8970	
Adjustierte CAE-Rate	0,1943	0,0762
95 %-KI	0,0555; 0,6806	0,0187; 0,3100
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,3920	
95 %-KI	0,0781; 1,9671	
p-Wert	0,2552	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Ungeplanter Arztbesuch		
n	33	25
MW	0,43	0,31
SD	0,806	0,805
SE	0,092	0,090
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 4,00	0,00; 4,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,1200	
95 %-KI	-1,7112; 1,4712	
p-Wert	0,8818	
Adjustierte CAE-Rate	0,3308	0,2199
95 %-KI	0,1705; 0,6421	0,1095; 0,4414
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,6646	
95 %-KI	0,3277; 1,3479	
p-Wert	0,2574	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung		
n	14	8
MW	0,18	0,10
SD	0,647	0,377
SE	0,074	0,042
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 4,00	0,00; 2,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,0800	
95 %-KI	-1,1193; 0,9593	
p-Wert	0,8793	
Adjustierte CAE-Rate	0,2100	0,0944
95 %-KI	0,0754; 0,5853	0,0294; 0,3031
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,4496	
95 %-KI	0,1243; 1,6257	
p-Wert	0,2229	
Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n	44	29
MW	0,58	0,36
SD	0,970	0,889
SE	0,111	0,099
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 4,00	0,00; 5,00

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	-0,2200 -2,0559; 1,6159 0,8132	
Adjustierte CAE-Rate 95 %-KI	0,5078 0,2835; 0,9095	0,2869 0,1523; 0,5401
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,5649 0,2914; 1,0949 0,0908	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n MW SD SE Median Min; Max	47 0,62 1,045 0,120 0,00 0,00; 5,00	31 0,39 0,893 0,100 0,00 0,00; 5,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	-0,2300 -2,1462; 1,6862 0,8129	
Adjustierte CAE-Rate 95 %-KI	0,5264 0,3001; 0,9234	0,2984 0,1617; 0,5507
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,5669 0,3007; 1,0688 0,0794	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Hospitalisierung		
n MW SD SE Median Min; Max	3 0,04 0,268 0,032 0,00 0,00; 2,00	1 0,02 0,130 0,017 0,00 0,00; 1,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	-0,0200 -0,4469; 0,4069 0,9263	
Adjustierte CAE-Rate 95 %-KI	0,0000 0,0000; 0,0000	0,0000 0,0000; 0,0000

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,3999	
95 %-KI	0,0261; 6,1297	
p-Wert	0,5105	
Notfallbehandlung		
n	3	1
MW	0,04	0,02
SD	0,205	0,130
SE	0,025	0,017
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 1,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,0200	
95 %-KI	-0,3654; 0,3254	
p-Wert	0,9089	
Adjustierte CAE-Rate	0,0000	0,0000
95 %-KI	NBB	NBB
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,3713	
95 %-KI	0,0383; 3,5946	
p-Wert	0,3923	
Ungeplanter Arztbesuch		
n	21	12
MW	0,30	0,20
SD	0,713	0,581
SE	0,086	0,076
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 3,00	0,00; 3,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,1000	
95 %-KI	-1,3973; 1,1973	
p-Wert	0,8790	
Adjustierte CAE-Rate	0,3258	0,2169
95 %-KI	0,0892; 1,1896	0,0515; 0,9140
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,6658	
95 %-KI	0,2384; 1,8589	
p-Wert	0,4374	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung		
n	5	2
MW	0,07	0,03
SD	0,312	0,183
SE	0,038	0,024
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 2,00	0,00; 1,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,0400	
95 %-KI	-0,5559; 0,4759	
p-Wert	0,8783	
Adjustierte CAE-Rate	0,0000	0,0000
95 %-KI	0,0000; 0,0000	0,0000; 0,0000
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,4643	
95 %-KI	0,0766; 2,8150	
p-Wert	0,4040	
Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n	24	13
MW	0,35	0,22
SD	0,744	0,589
SE	0,090	0,077
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 3,00	0,00; 3,00
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo)	-0,1300	
95 %-KI	-1,4699; 1,2099	
p-Wert	0,8480	
Adjustierte CAE-Rate	0,3836	0,2379
95 %-KI	0,1126; 1,3068	0,0606; 0,9345
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo)	0,6202	
95 %-KI	0,2356; 1,6324	
p-Wert	0,3333	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
n	26	14
MW	0,38	0,24
SD	0,769	0,597
SE	0,093	0,078
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 3,00	0,00; 3,00

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Mittelwertdifferenz (SoC + Reslizumab - SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	-0,1400 -1,5156; 1,2356 0,8407	
Adjustierte CAE-Rate 95 %-KI	0,3847 0,1181; 1,2529	0,2364 0,0640; 0,8730
Rate Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6144 0,2468; 1,5294 0,2952	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Umfasst sog. bestätigte CAEs, die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

Die gezählten CAEs ereigneten sich zwischen der Vollendung der ersten Dosis der Studienmedikation und 2 Wochen nach Ende der Behandlung/des vorzeitigen Behandlungsabbruchs.

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der CAEs, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Statistische Auswertung basierend auf negativ Binomial-Regression.

Quelle: Analyse mITT [30]

Es traten weniger CAEs unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo auf. Die Häufigkeit von CAEs war zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-26).

Studie C38072/3082

Das Verhältnis der Häufigkeiten von Hospitalisierungen aufgrund von CAEs zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo (Rate Ratio) zeigte, dass diese Art von CAEs unter SoC + Reslizumab um 38 % weniger häufig auftrat als unter SoC + Placebo (Rate Ratio = 0,6204; 95 %-KI [0,1022; 3,7679]; p = 0,6040). Diese verminderte Häufigkeit zeigte sich auch für CAEs, die zu einer Notfallbehandlung (61 %), einem ungeplanten Arztbesuch (34 %) sowie der Kombination Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung (56 %), Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch (44 %), sowie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch (43 %) führten. Die entsprechenden Ratenverhältnisse betrugen 0,3920 (95 %-KI [0,0781; 1,9671]; p = 0,2552), 0,6646 (95 %-KI [0,3277; 1,3479]; p = 0,2574), 0,4496 (95 %-KI [0,1243; 1,6257]; p = 0,2229), 0,5649 (95 %-KI [0,2914; 1,0949]; p = 0,0908), 0,5669 (95 %-KI [0,3007; 1,0688]; p = 0,0794).

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse aus Studie C38072/3082 konnten in Studie C38072/3083 bestätigt werden. Die Rate Ratio von Hospitalisierungen aufgrund von CAEs zeigte, dass diese Art von CAEs unter SoC + Reslizumab um 61 % weniger häufig auftrat als unter SoC + Placebo (Rate Ratio = 0,3999; 95 %-KI [0,0261; 6,1297]; p = 0,5105). Diese verringerte Häufigkeit zeigte sich auch für CAEs, die zu einer Notfallbehandlung (63 %), zu einem ungeplanten Arztbesuch (33 %) sowie der Kombination Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung (54 %), Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch (38 %), sowie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch (38 %) führten. Die entsprechenden Rate Ratios betrugen 0,3713 (95 %-KI [0,0383; 3,5946]; p = 0,3923), 0,6658 (95 %-KI [0,2384; 1,8589]; p = 0,4374), 0,4643 (95 %-KI [0,0766; 2,8150]; p = 0,4040), 0,6202 (95 %-KI [0,2356; 1,6324]; p = 0,3333), 0,6144 (95 %-KI [0,2468; 1,5294]; p = 0,2952).

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse auf Einzelstudienebene

Für „Häufigkeit von CAEs“ für den kombinierten Endpunkt „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ zeigte sich, dass die Ergebnisse robust waren und die Ergebnisse zu keinen anderen Schlussfolgerungen führten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

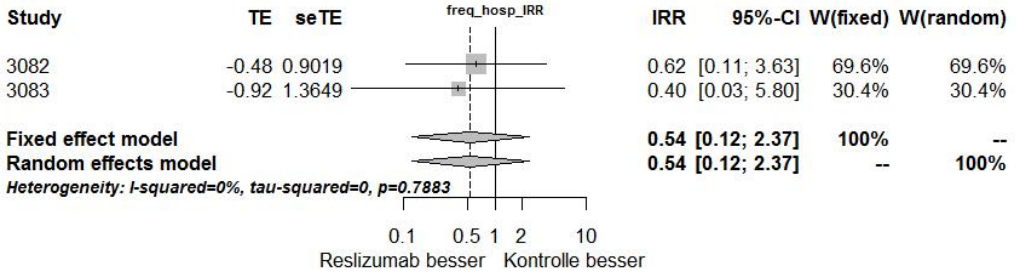


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

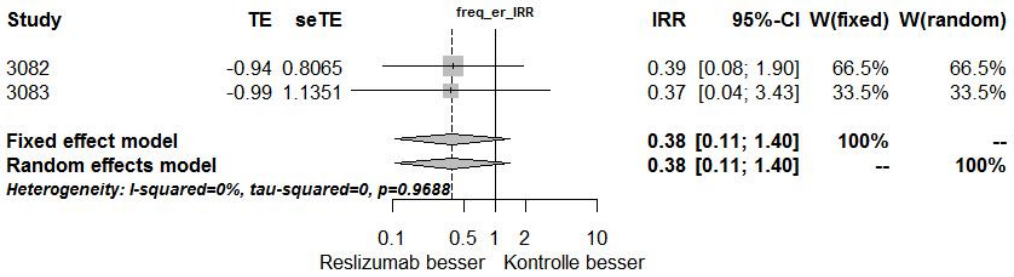


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

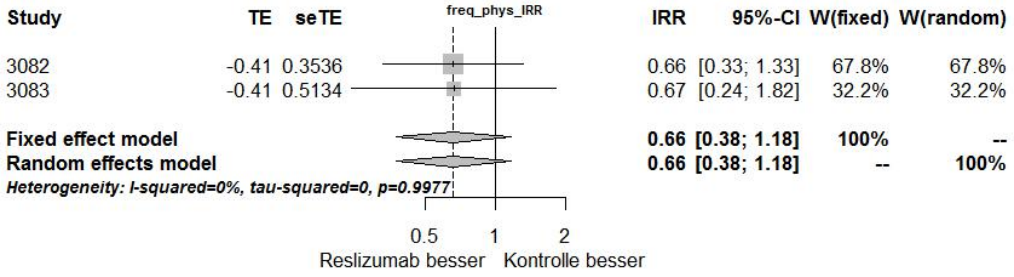


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

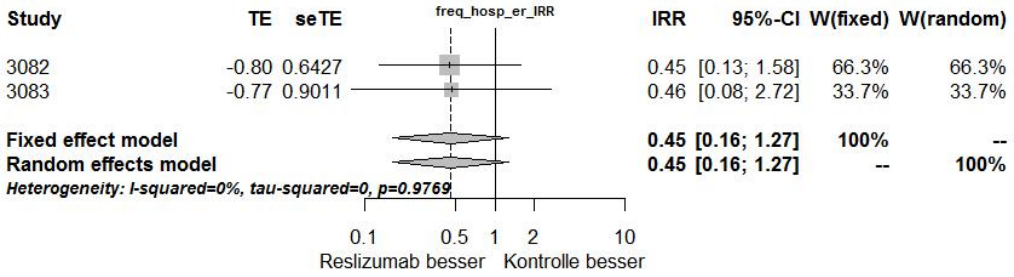


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

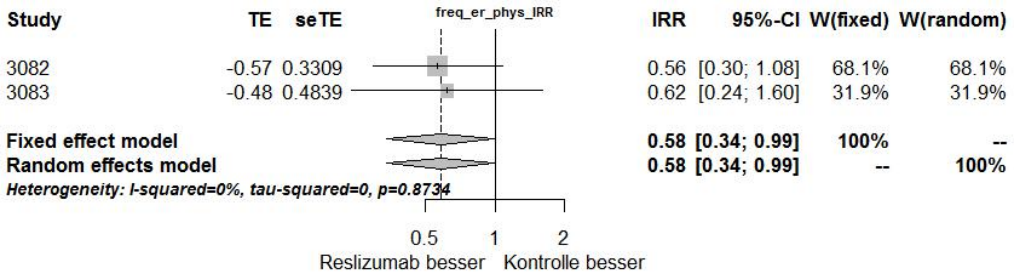


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

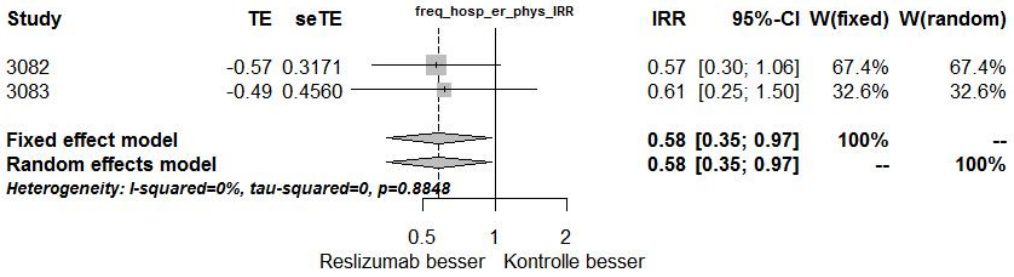


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führten aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-20). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

In der Meta-Analyse zeigte sich, dass das IRR unter SoC + Reslizumab aufgrund einer CAE hospitalisiert werden zu müssen, um 46 % geringer war als unter SoC + Placebo (IRR = 0,5429; 95 %-KI [0,1242; 2,3726]; p = 0,4169. Das IRR war unter SoC + Reslizumab um 62 % geringer aufgrund einer CAE notärztlich versorgt werden zu müssen, als unter SoC + Placebo (IRR = 0,3849; 95 %-KI [0,1061; 1,3964]; p = 0,1465). Das IRR war unter SoC + Reslizumab um 33 % geringer aufgrund einer CAE einen ungeplanten Arztbesuch zu haben, als unter SoC + Placebo (IRR = 0,6650; 95 %-KI [0,3758; 1,1767]; p = 0,1612). Die kombinierten Endpunkte Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung sowie Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch resultierten unter SoC + Reslizumab in einem um 55 % und 42 % geringeres IRR eine CAE zu erleiden, als unter SoC + Placebo (IRR = 0,4545; 95 %-KI [0,1630; 1,2674]; p = 0,1318; IRR = 0,5820; [0,3407; 0,9940];

p = 0,0475). Es zeigte sich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied (in Bezug auf die 95 %-KI) zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo gab. Für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch zeigte sich eine signifikant um 42 % niedrigeres IRR (IRR = 0,5820; 95 %-KI [0,3494; 0,9694]; p = 0,0376).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-20). Die Daten sind als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten CAE– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten CAE“

Studie	Operationalisierung

C38072/3082	CAEs wurden über 52 Wochen erfasst. Als CAE wurde eine Exazerbation (Asthmaanfall, Asthmaschub) bezeichnet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:
	• Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste dabei erfüllt sein:
	  • ungeplanter Besuch in einer Arztpraxis für eine Zerstäuber-Behandlung oder anderen Akutbehandlungen, die die Verschlechterung der Asthmasymptome verhindern
	  • Asthmabezogene Behandlung in einer Notaufnahme
	  • Asthmabezogene Hospitalisierung
	Weiterhin musste die Verschlechterung der klinischen Anzeichen und der Asthmasymptome durch mindestens eines der nachfolgenden Kriterien bestätigt werden:
	• Abfall der FEV_1 um ≥ 20 % im Vergleich zu Studienbeginn
	• Abfall der PEFR um ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen
	• Einstufung des Anfalls durch den behandelnden Arzt als Verschlechterung der Symptome oder anderer klinischer Anzeichen.
	Der Prüfarzt nahm wesentliche Merkmale einer CAE im eCRF auf, d.. die Art der medizinischen Intervention (Änderung der Kortikosteroidtherapie oder Notfallbehandlung) und/oder die Abnahme der Lungenfunktion (FEV_1 oder PEFR). Die im eCRF aufgezeichneten Asthmaverschlechterungen werden als "vom Prüfarzt bestimmten CAEs" bezeichnet. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde jedoch ein Entscheidungskomitee (adjudication committee [AC]) gebildet. Das Entscheidungskomitee stellte die einheitliche Beurteilung der CAEs sicher. Bei den durch das AC beurteilten CAEs handelt es sich um die sog. „bestätigten CAEs“. Während der Beurteilung der CAEs war das AC stets verblindet.
	Die Patienten wurden bei Auftreten einer CAE angewiesen, das Studienzentrum zu kontaktieren und innerhalb von 48 Stunden oder so schnell wie möglich für eine Bewertung der CAE zu erscheinen. Falls Patienten während eines regulären Studienbesuchs eine CAE erlitten, konnte aus Sicherheitsgründen auf die Spirometrie verzichtet werden.
	Mehrere CAEs wurden als eine CAE gewertet, wenn einer der folgenden Fälle auftrat:
	• Wiederholte außerplanmäßige Behandlung in einer Notaufnahme, Notfallpraxis oder Arztpraxis zur Akutbehandlung von Asthma-assoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode
	• Hospitalisierungen (≥ 24 Stunden) aufgrund von Asthma-assoziierten Beschwerden innerhalb der gleichen 7-Tage-Periode
	
	Im Dossier werden folgende a priori definierten CAEs dargestellt, die zu:
	• einer Hospitalisierung
	• einer Notfallbehandlung
	• einem ungeplanten Arztbesuch
	• einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung
	• einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch
	• einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten

	Arztbesuch führten. Aufgrund der seltenen Ereignisse wurden die kombinierten Endpunkte „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“, „Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ und „Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ ausgewertet. Bei der Erfassung der „Zeit bis zur ersten CAE“ wurde der Zeitpunkt ermittelt, an dem zum ersten Mal eine Exazerbation auftrat. Statistische Auswertung Das Hazard Ratio wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression bestimmt.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten CAE[1]“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Hospitalisierung		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	97,1 89,0; 99,3	97,5 90,4; 99,4
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6320 0,1056; 3,7823 0,6152	
Notfallbehandlung		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	91,8 82,6; 96,2	96,0 88,1; 98,7
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6115 0,1725; 2,1674 0,4461	
Ungeplanter Arztbesuch		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	35,9 7,0; NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA

3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	71,4 59,5; 80,4	80,5 69,7; 87,7
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6096 0,3141; 1,1831 0,1435	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	88,9 79,1; 94,3	93,5 85,1; 97,2
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6971 0,2418; 2,0096 0,5042	
Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	20,3 6,9; NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	66,0 54,0; 75,7	79,1 68,1; 86,6
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,5662 0,3055; 1,0493 0,0707	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	20,3 6,9; 47,0	53,7 21,6; NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA

3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	64,6 52,5; 74,4	76,5 65,3; 84,5
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6246 0,3454; 1,1295 0,1195	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Hospitalisierung		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	96,9 88,2; 99,2	98,1 87,1; 99,7
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,5904 0,0535; 6,5113 0,6670	
Notfallbehandlung		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	95,1 85,6; 98,4	98,2 87,8; 99,7
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,3911 0,0407; 3,7602 0,4162	
Ungeplanter Arztbesuch		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA

Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	80,0 68,0; 87,9	85,7 73,5; 92,6
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,7035 0,2916; 1,6974 0,4339	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	93,6 83,9; 97,6	96,3 85,8; 99,1
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,5841 0,1070; 3,1891 0,5347	
Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	76,8 64,4; 85,3	83,9 71,3; 91,3
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,6897 0,3018; 1,5762 0,3784	
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch		
1. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA

Median: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
3. Quartil: K-M-Schätzer (Wochen) 95 %-KI	NA	NA
K-M-Schätzer: Wahrscheinlichkeit (%) keine CAE zu erleiden 95 %-KI	75,3 62,9; 84,1	82,0 69,2; 89,9
Hazard Ratio (SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo) 95 %-KI p-Wert	0,7119 0,3230; 1,5687 0,3992	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Umfasst sog. bestätigte CAEs, die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

Die gezählten CAEs ereigneten sich zwischen der Vollendung der ersten Dosis der Studienmedikation und 2 Wochen nach Ende der Behandlung/des vorzeitigen Behandlungsabbruchs.

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, K-M = Kaplan-Meier, NA = not applicable (nicht zutreffend), KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Statistische Auswertung basierend auf stratifizierter Cox-Regression (OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographische Region).

Quelle: Analyse mITT [30]

Der Median des Zeitpunkts des ersten Auftretens einer CAE konnte in Studie C38072/3082 für beide Behandlungsgruppen nicht bestimmt werden, da weniger als 50 % der Patienten eine CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte, erlitten haben. Es konnte jedoch anhand der Kaplan-Meier-Methode die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, keine CAE in den 52-Wochen-Behandlungszeit zu erleiden. Das Risiko, gemessen anhand des Hazard Ratio (HR), eine CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Behandlung in der Notaufnahme und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte, zu erleiden, war zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf Einzelstudienebene statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-29).

Studie C38072/3082

Es zeigten sich bei der Betrachtung des Risikos für eine Hospitalisierung aufgrund einer CAE, dass Patienten unter SoC + Reslizumab in der 52-wöchigen Behandlungszeit ein um 37 % niedrigeres Risiko besaßen als unter SoC + Placebo (HR = 0,6320; 95 %-KI [0,1056; 3,7823]; p = 0,6152). In vergleichbarem Maße war das Risiko einer CAE, die zu einer Behandlung in der Notaufnahme, einem ungeplanten Arztbesuch, einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung, einer Notfallbehandlung und/oder ungeplantem Arztbesuch, einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplantem Arztbesuch führte, unter

SoC + Reslizumab reduziert. Die geringeren Risiken unter SoC + Reslizumab lagen im Vergleich zu SoC + Placebo bei 39 % (HR = 0,6115; 95 %-KI [0,1725; 2,1674]; p = 0,4461), 39 % (HR = 0,6096; 95 %-KI [0,3141; 1,1831]; p = 0,1435), 30 % (HR = 0,6971; 95 %-KI [0,2418; 2,0096]; p = 0,5042), 43 % (HR = 0,5662; 95 %-KI [0,3055; 1,0493]); p = 0,0707) und 38 % (HR = 0,6246; 95 %-KI [0,3454; 1,1295]; p = 0,1195).

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden“ für Studie C38072/3082

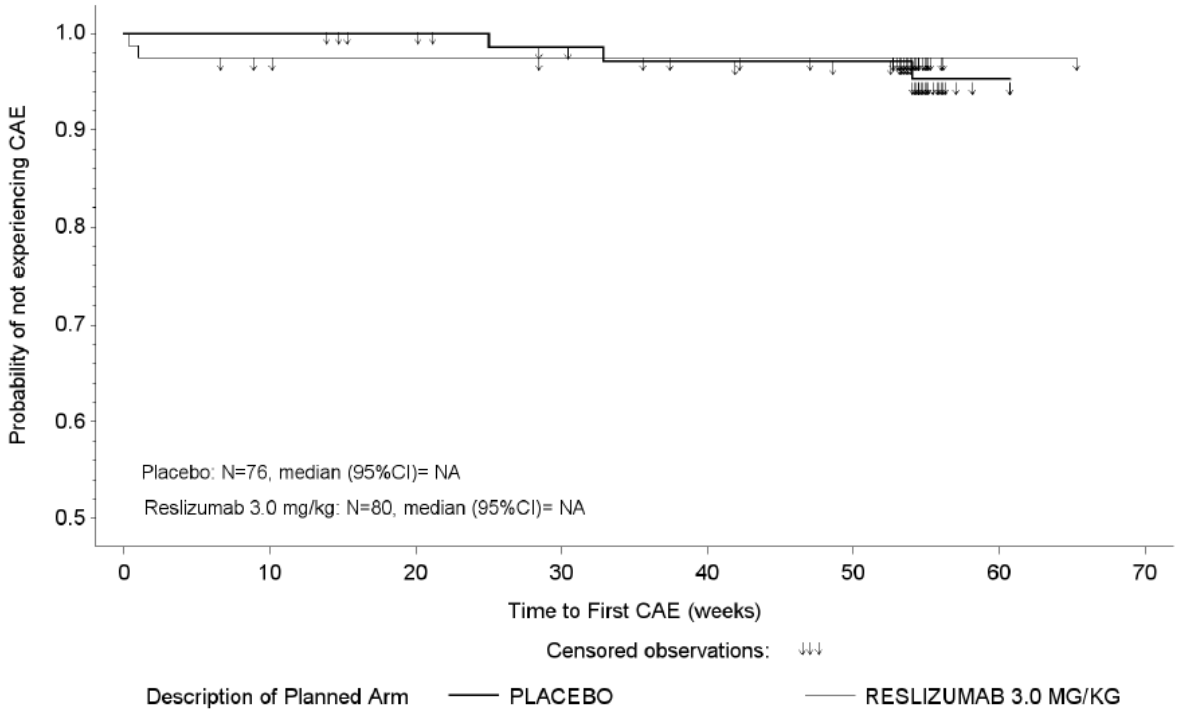


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einer Hospitalisierung führte“ in Studie C38072/3082

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme sind bis Woche 35 separiert (Abbildung 4-21). Danach verlaufen sie zusammen und lassen keine Aussage über die gesamte Studienzeit und damit keine abschließende Bewertung zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zu. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung führte zu erleiden, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,6320; 95 %-KI [0,1056; 3,7823]; p = 0,6152).

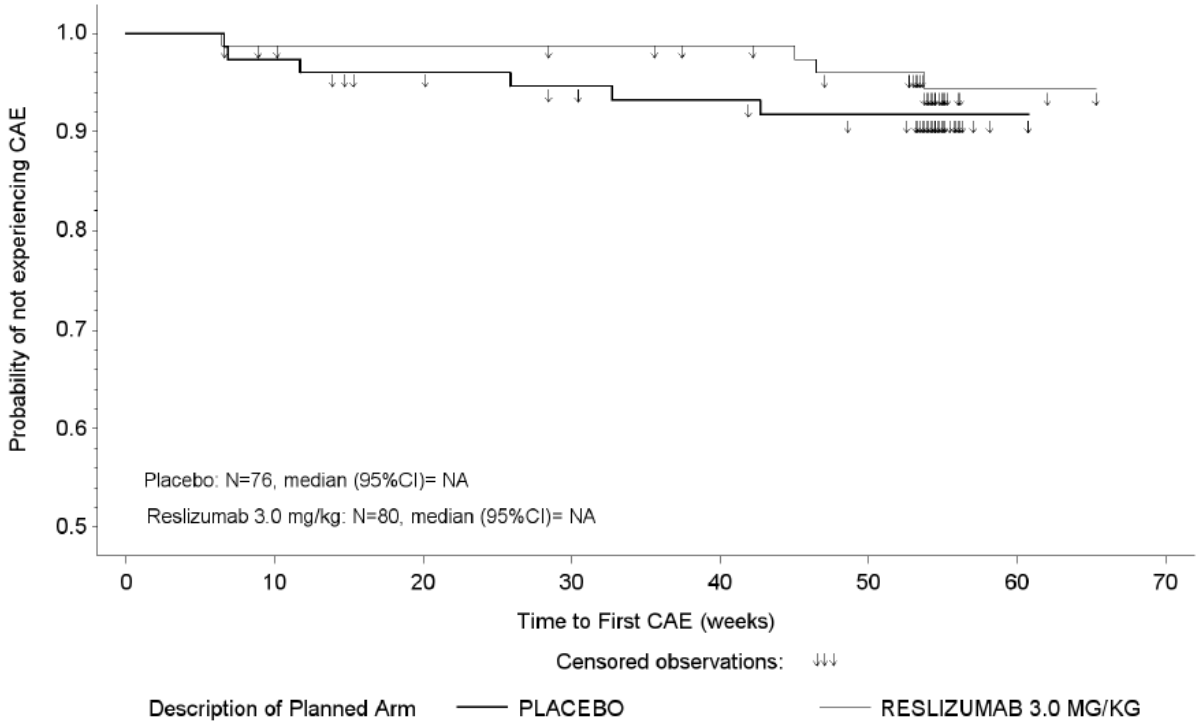


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einer Notfallbehandlung führte“ in Studie C38072/3082

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen zusammen, bis sie sich ab Woche 8 separieren (Abbildung 4-22). Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keine CAE unter SoC + Reslizumab zu erleiden. Das Risiko eine CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte zu erleiden, zeigte einen Vorteil zugunsten von SoC + Reslizumab, jedoch ohne statistisch signifikanten Effekt (HR = 0,6115; 95 %-KI [0,1725; 2,1674]; p = 0,4461).

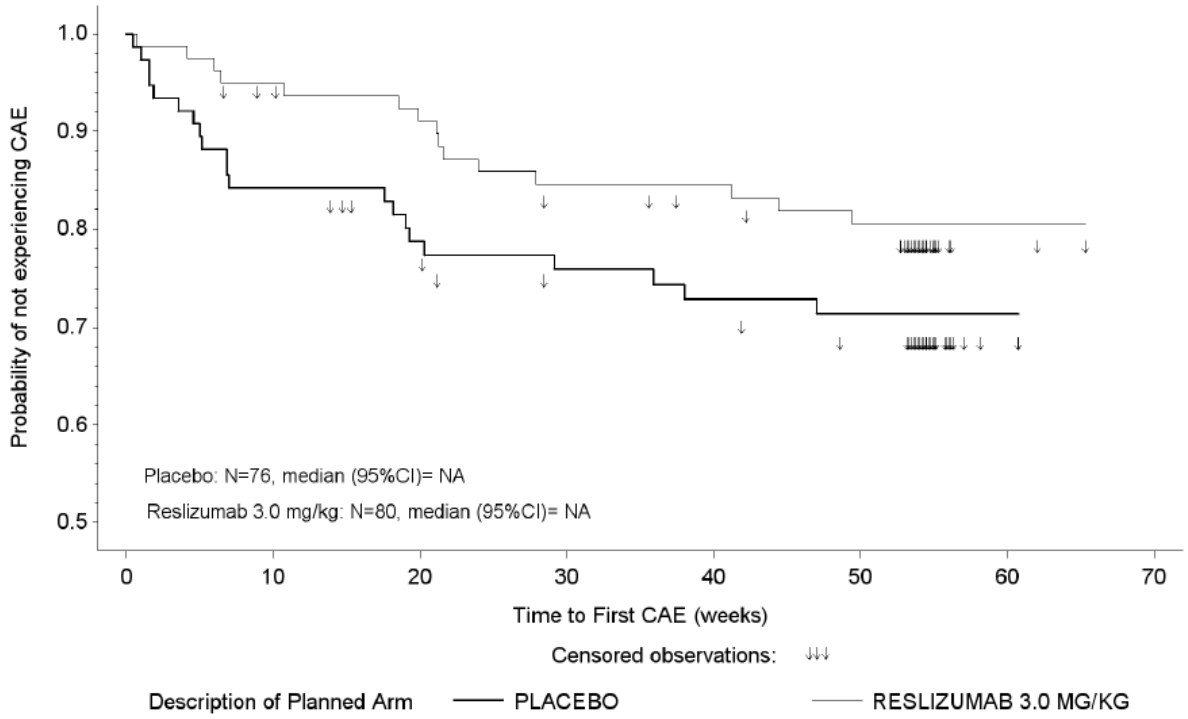


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ in Studie C38072/3082

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren (Abbildung 4-23). Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keine CAE unter SoC + Reslizumab zu erleiden. Das Risiko eine CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte zu erleiden, zeigte einen Vorteil zugunsten von SoC + Reslizumab, jedoch ohne statistisch signifikanten Effekt (HR = 0,6096; 95 %-KI [0,3141; 1,1831]; p = 0,1435).

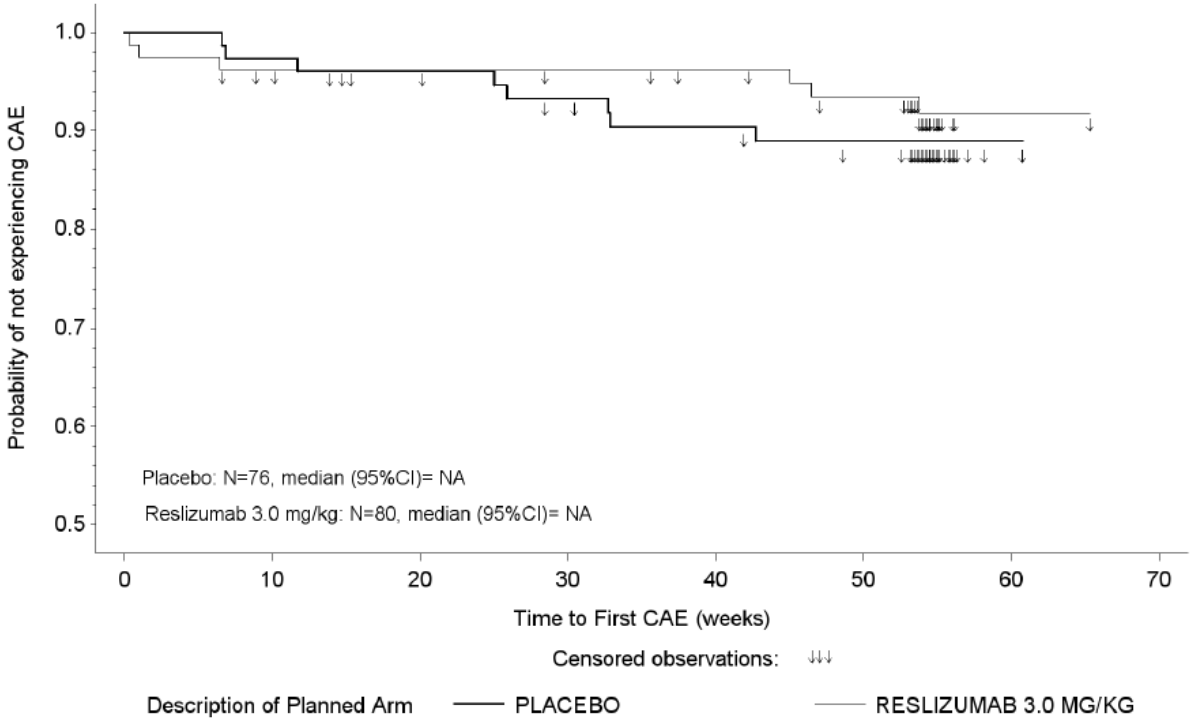


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ in Studie C38072/3082

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme sind bis Woche 12 separiert (Abbildung 4-24). Danach verlaufen sie zusammen, um ab Woche 25 wieder klar separiert zu sein. Der Kurvenverlauf lässt keine Aussage über die gesamte Studienzeit und damit keine abschließende Bewertung zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zu. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte zu erleiden, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,6971; 95 %-KI [0,2418; 2,0096]; p = 0,5042).

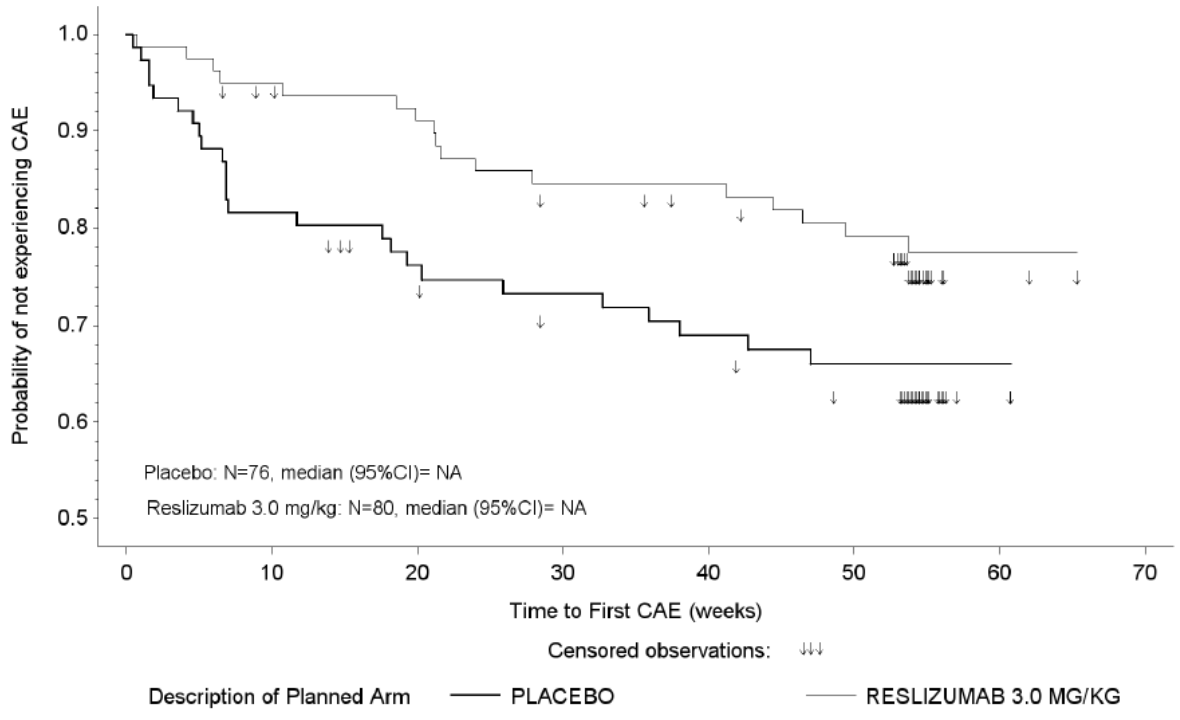


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3082

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren (Abbildung 4-25). Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keine CAE unter SoC + Reslizumab zu erleiden. Das Risiko eine CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte zu erleiden, zeigte einen Vorteil zugunsten von SoC + Reslizumab, jedoch ohne statistisch signifikanten Effekt (HR = 0,5662; 95 %-KI [0,3055; 1,0493]; p = 0,0707).

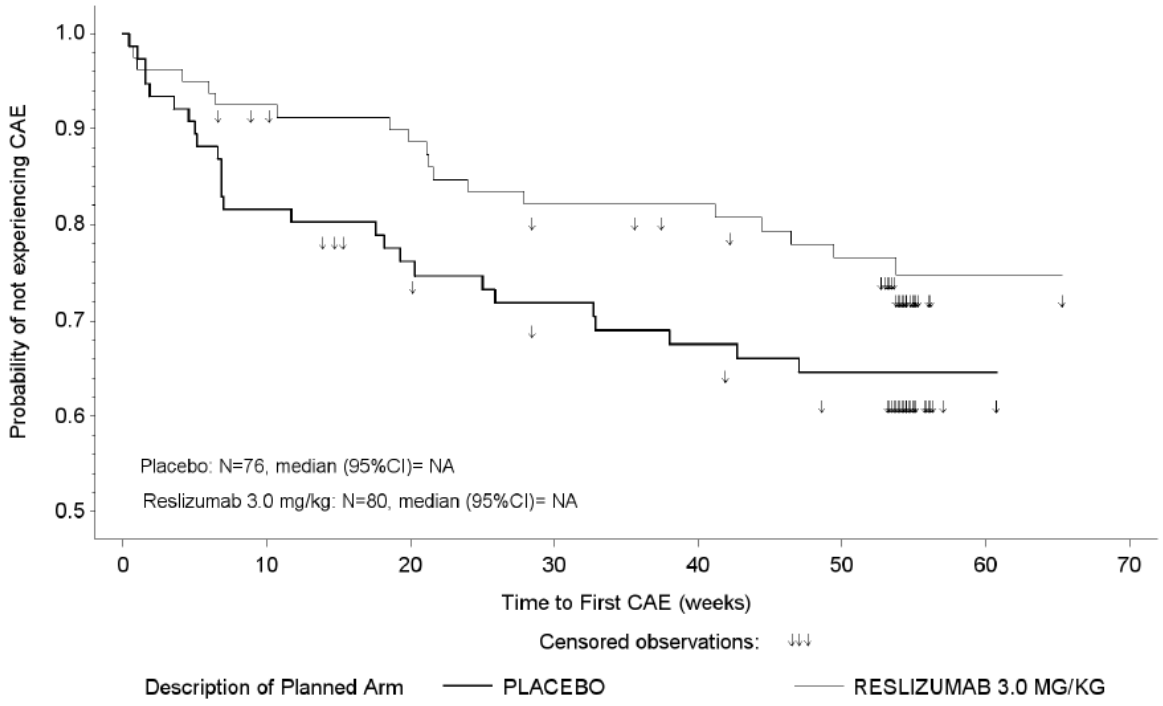


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3082

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen nur zu Studienbeginn zusammen, bis sie sich deutlich separieren (Abbildung 4-26). Der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider, keine CAE unter SoC + Reslizumab zu erleiden. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte zu erleiden, zeigte einen Vorteil zugunsten von SoC + Reslizumab, jedoch ohne statistisch signifikanten Effekt (HR = 0,6246; 95 %-KI [0,3454; 1,1295]; p = 0,1195).

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse aus Studie C38072/3082 konnten in Studie C38072/3083 bestätigt werden. Es zeigten sich bei der Betrachtung des Risikos einer Hospitalisierung aufgrund einer CAE, dass Patienten unter SoC + Reslizumab in der 52-wöchigen Behandlungszeit ein um 41 % niedrigeres Risiko besaßen eine CAE zu erleiden (HR = 0,5904; 95 %-KI [0,0535; 6,5113]; p = 0,6670). In vergleichbarem Maß war das Risiko einer CAE, die zu einer Notfallbehandlung, einem ungeplanten Arztbesuch, einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung, einer Notfallbehandlung und/oder ungeplantem Arztbesuch, einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplantem Arztbesuch führte unter SoC + Reslizumab reduziert: Die geringeren Risiken lagen bei 61 % (HR = 0,3911; 95 %-KI [0,0407; 3,7602]; p = 0,4162), 30 % (HR = 0,7035; 95 %-KI [0,2916; 1,6974]; p = 0,4339),

42 % (HR = 0,5841; 95 %-KI [0,1070; 3,1891]); p = 0,5347), 31 % (HR = 0,6897; 95 %-KI [0,3018; 1,5762]; p = 0,3784) und 29 % (HR = 0,7119; 95 %-KI [0,3230; 1,5687]; p = 0,3992).

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden“ für Studie C38072/3083

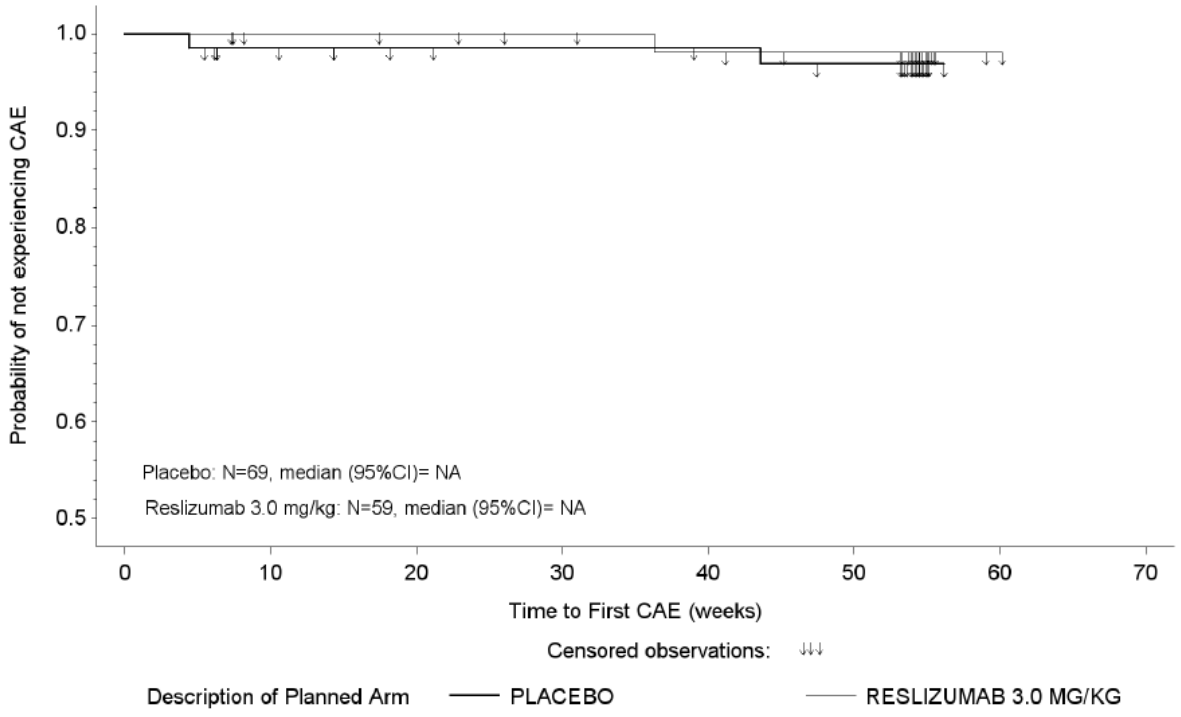


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die die zu einer Hospitalisierung führte“ in Studie C38072/3083

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme sind ab Woche 5 separiert (Abbildung 4-27). Danach verlaufen sie zusammen, um sich ab Woche 45 wieder zu separieren. Der Kurvenverlauf lässt keine Aussage über die gesamte Studienzeit und damit keine abschließende Bewertung zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zu. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung führte zu erleiden, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,5904; 95 %-KI [0,0535; 6,5113]; p = 0,6670).

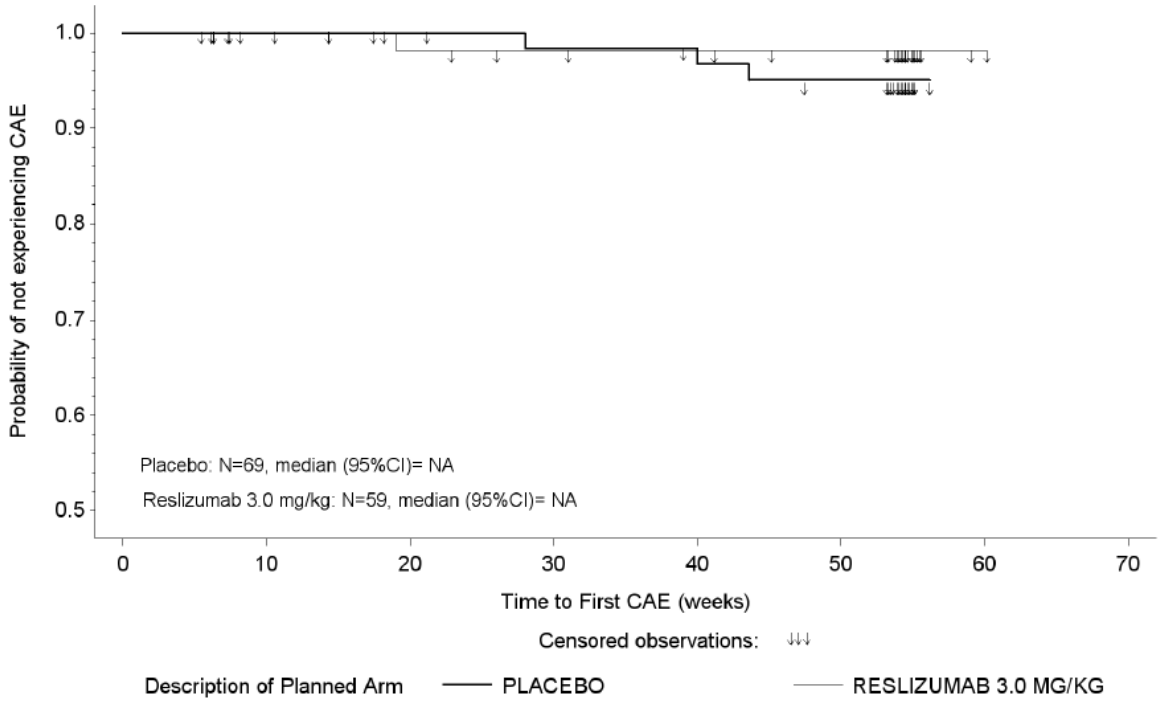


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einer Notfallbehandlung führte“ in Studie C38072/3083

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme sind ab Woche 20 separiert. (Abbildung 4-28). Danach verlaufen sie zusammen, um sich ab Woche 40 wieder zu separieren. Der Kurvenverlauf lässt keine Aussage über die gesamte Studienzeit und damit keine abschließende Bewertung zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zu. Das Risiko eine CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte zu erleiden, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,3911; 95 %-KI [0,0407; 3,7602]; p = 0,4162).

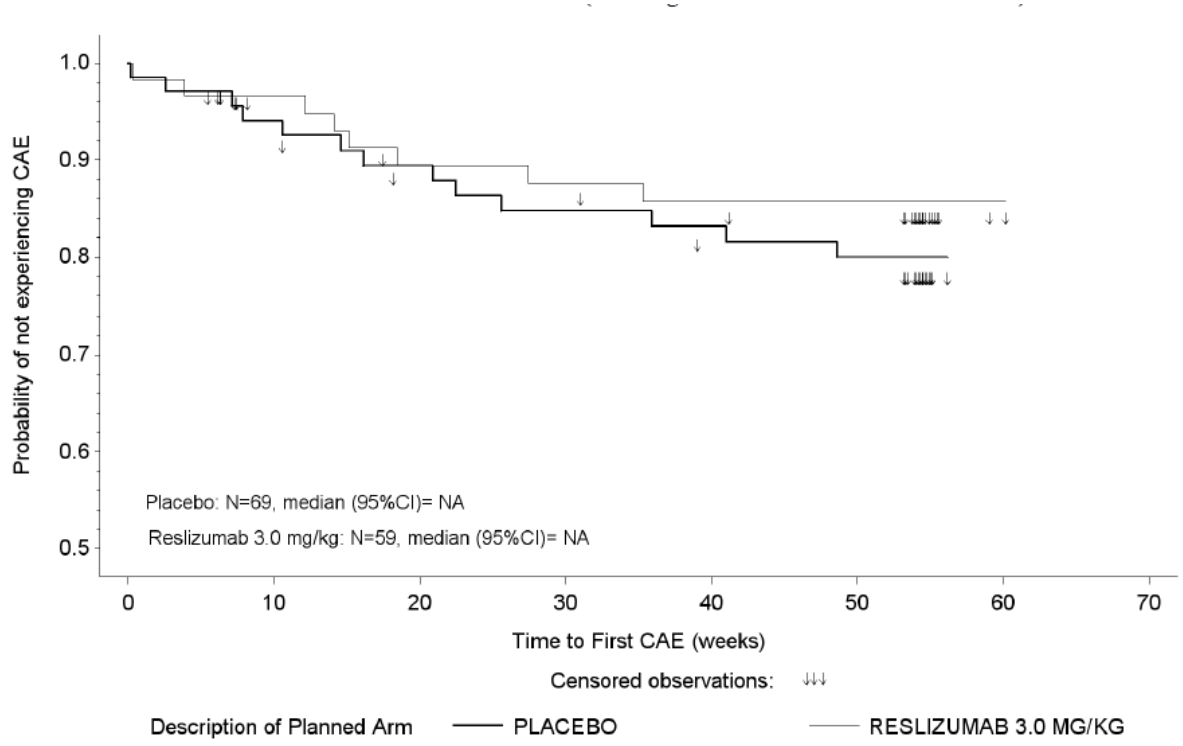


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ in Studie C38072/3083

Der optische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme zeigte einen weitgehend parallelen Verlauf bis Woche 20 (Abbildung 4-29). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für SoC + Reslizumab, keine CAE zu erleiden. Das Risiko eine CAE zu erleiden, war jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,7035; 95 %-KI [0,2916; 1,6974]; p = 0,4339).

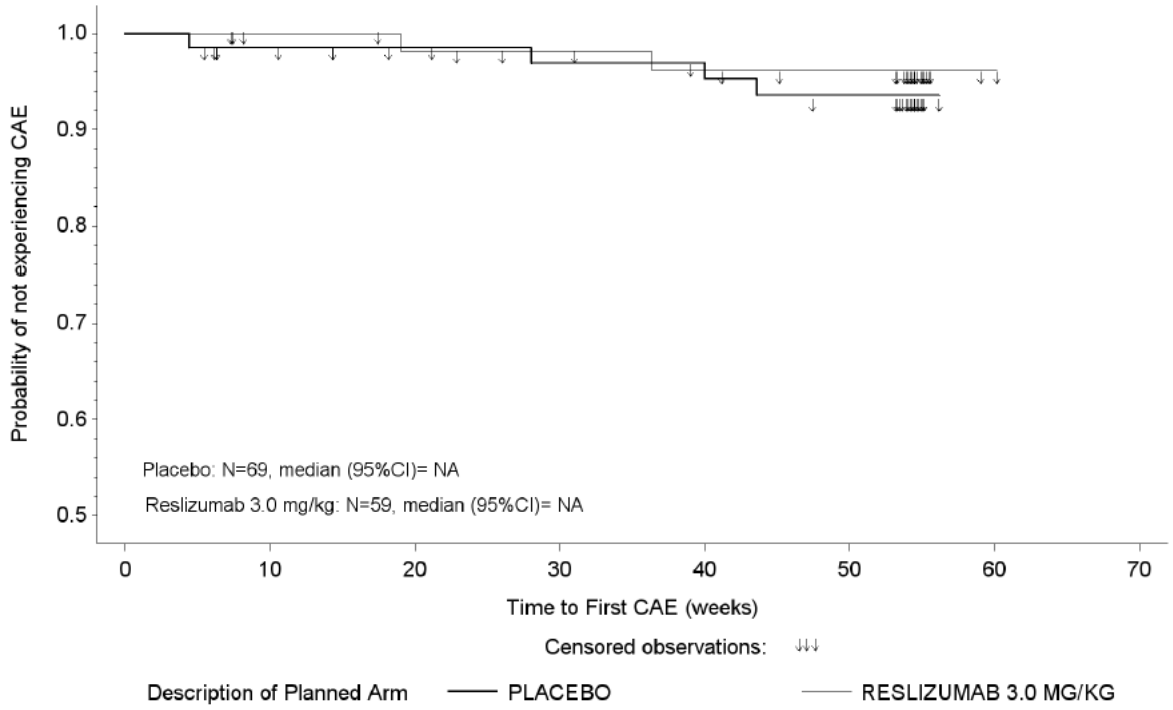


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ in Studie C38072/3083

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme kreuzen sich über den gesamten Studienzeitraum (Abbildung 4-30). Es kann keine Aussage und damit keine abschließende Bewertung zum Unterschied der beiden Behandlungsarme betroffen werden. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte zu erleiden, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,5841; 95 %-KI [0,1070; 3,1891]; p = 0,5347).

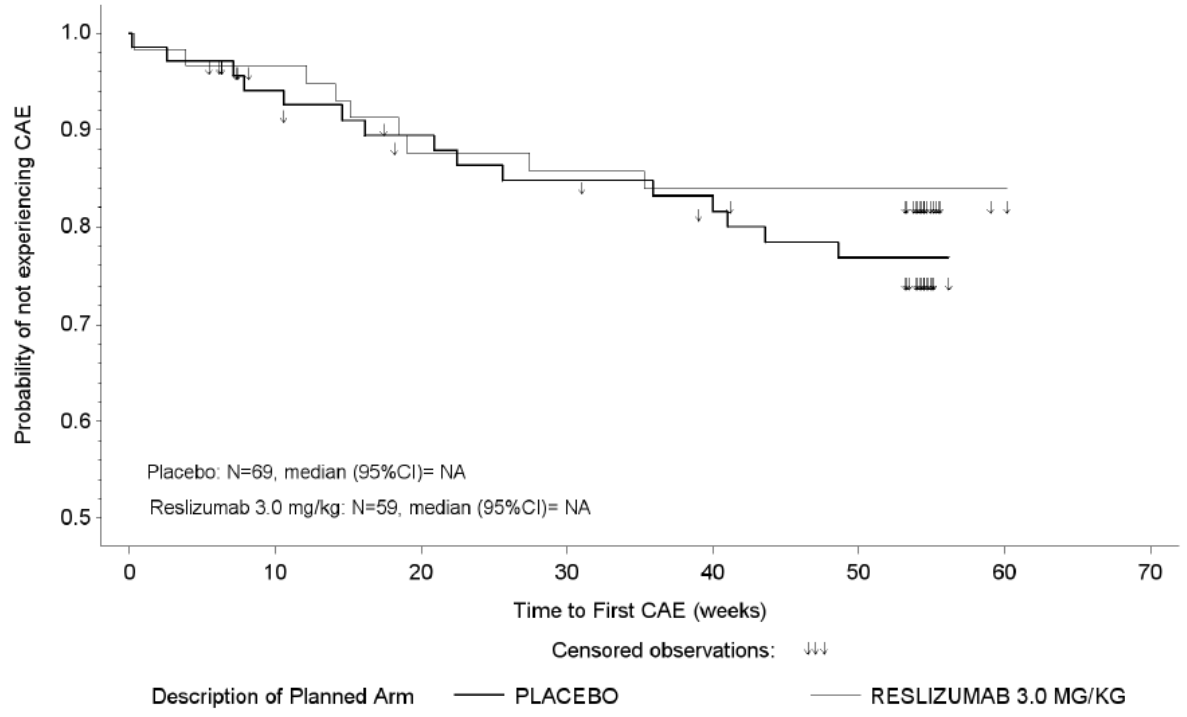


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3083

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme sind bis Woche 35 separiert (Abbildung 4-31). Danach verlaufen sie zusammen und lassen keine Aussage über die gesamte Studienzeit und damit keine abschließende Bewertung zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zu. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung führte zu erleiden, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,6320; 95 %-KI [0,1056; 3,7823]; p = 0,6152).

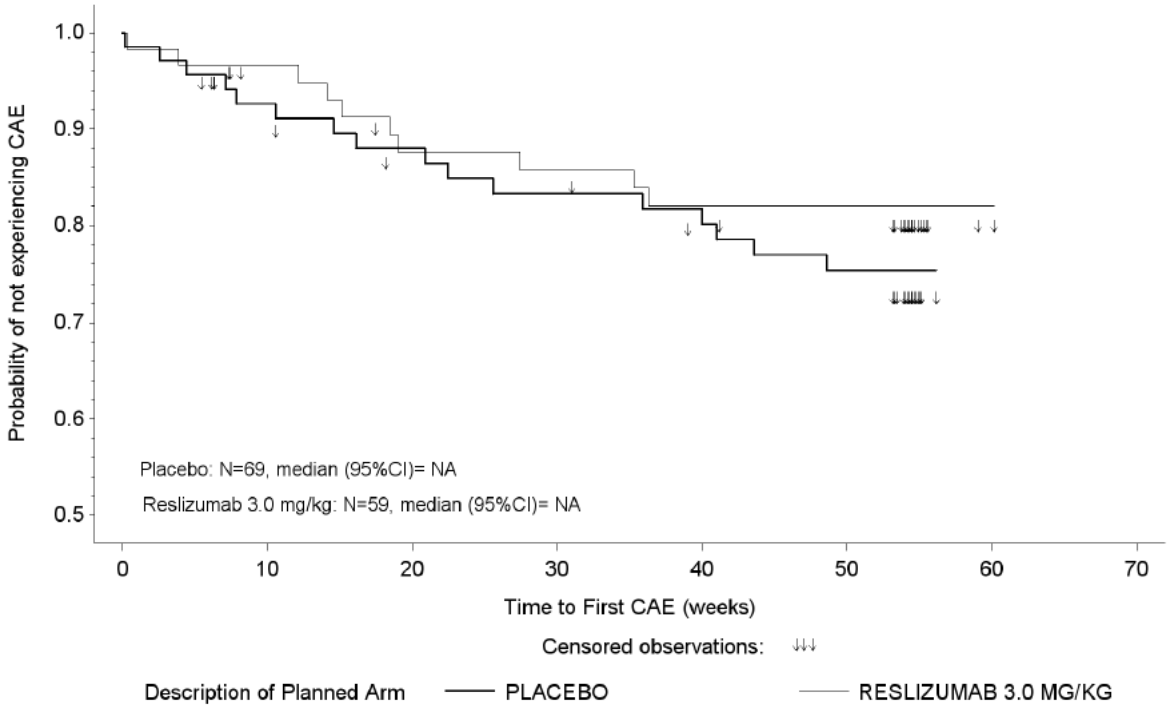


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die „Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ in Studie C38072/3083

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme kreuzen sich bis Woche 40 (Abbildung 4-32). Danach sind sie separiert und der Kurvenverlauf spiegelt eine höhere Wahrscheinlichkeit wider keine CAE unter SoC + Reslizumab zu erleiden. Das Risiko eine CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte zu erleiden, war jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab (HR = 0,6897; 95 %-KI [0,3018; 1,5702]; p = 0,3784).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

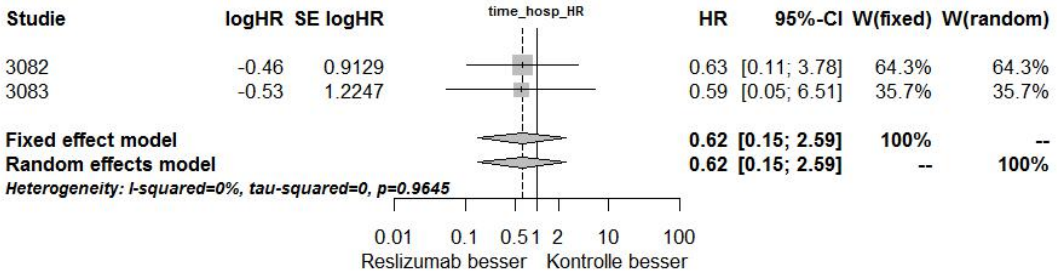


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

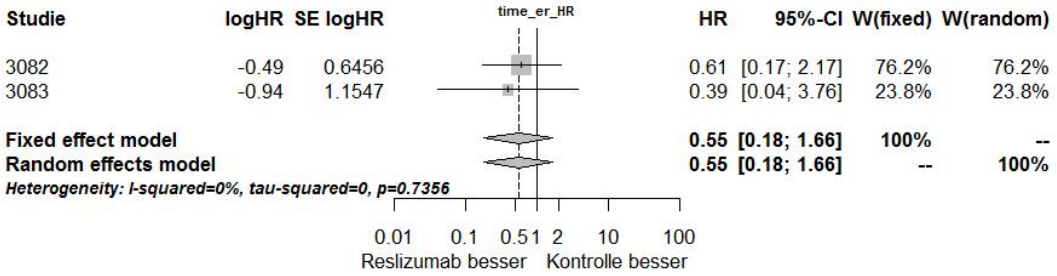


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

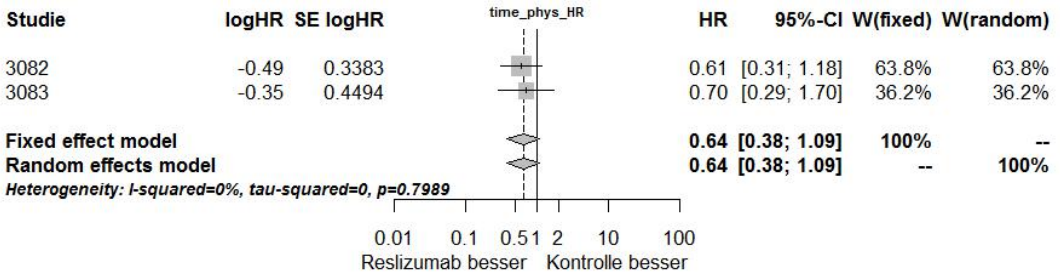


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

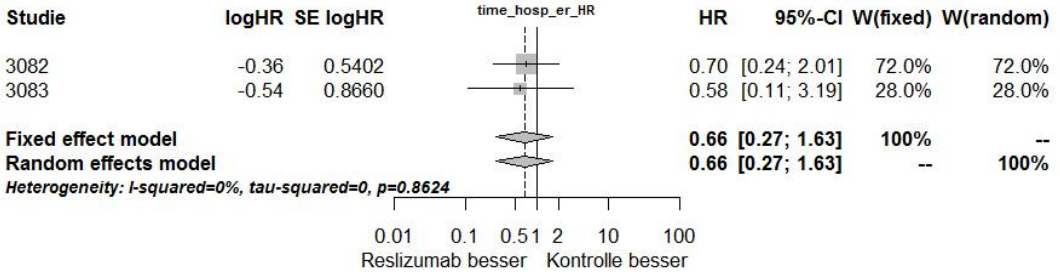


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ führte aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

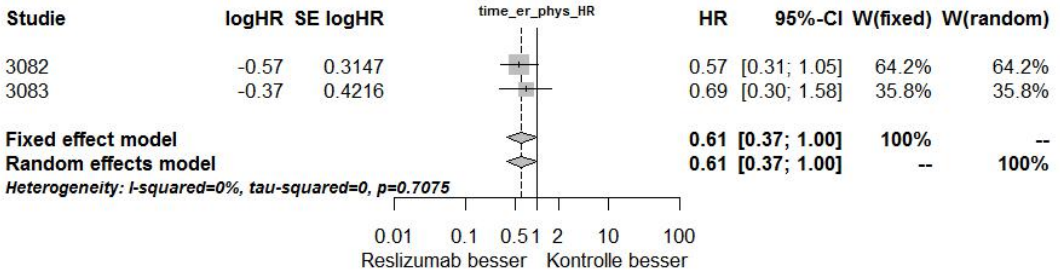


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führte aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

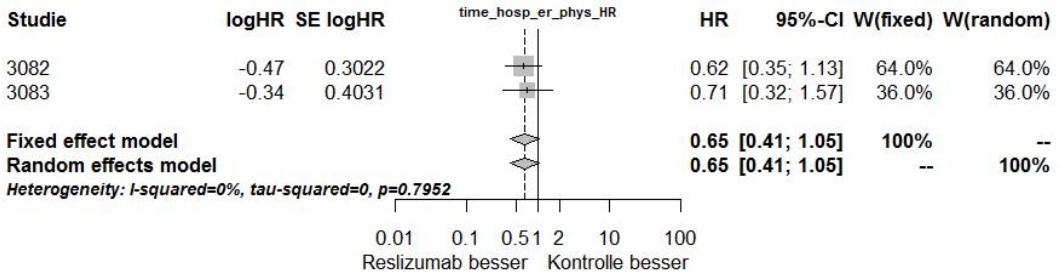


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch“ führte aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-38). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

In der Meta-Analyse zeigte sich, dass das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer CAE unter SoC + Reslizumab um 38 % geringer war als unter SoC + Placebo (HR = 0,6168; 95 %-KI [0,1469; 2,5893]; p = 0,5092). Das Risiko einer notärztlichen Versorgung aufgrund einer CAE war unter SoC + Reslizumab um 45 % geringer als unter SoC + Placebo (HR = 0,5497; 95 %-KI [0,1822; 1,6589]; p = 0,2883). Das Risiko für einen ungeplanten Arztbesuch aufgrund einer CAE war unter SoC + Reslizumab um 36 % geringer als unter SoC + Placebo (HR = 0,6421; 95 %-KI [0,3780; 1,0905]; p = 0,1012). Die kombinierten Endpunkte Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung sowie Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder Arztbesuch resultierten unter SoC + Reslizumab in einem um 34 % und 35 % geringeren Risiko eine CAE zu erleiden als unter SoC + Placebo (HR = 0,6634; 95 %-KI [0,2702; 1,629] p = 0,3706; HR = 0,6547; 95 %-KI [0,4076; 1,0517]; p = 0,0798). Für diese beiden kombinierten Endpunkte zeigte sich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied (in Bezug auf die 95 %-KI) zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo gab. Ein um 39 % signifikant geringeres Risiko einer CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte, zeigte sich unter SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo. (HR = 0,6076; 95 %-KI [0,3707; 0,9961]; p = 0,0482).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-38). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.5 Veränderung des Asthma Symptom Utility Index (ASUI) – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ASUI-Scores“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung wurde mittels des ASUI-Scores ermittelt. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der ASUI-Fragebogen beinhaltet 11 Fragen. Frage 1: Wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen durch Husten geplagt? Frage 2: Wie stark war Ihr Husten im Durchschnitt in den letzten 2 Wochen? Frage 3: Wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen durch Keuchen eingeschränkt? Frage 4: Wie stark war Ihr Keuchen im Durchschnitt in den letzten 2 Wochen? Frage 5: Wie viele Tage waren Sie im Durschnitt in den letzten zwei Wochen kurzatmig? Frage 6: Wie stark war Ihre Kurzatmigkeit im Durchschnitt in den letzten 2 Wochen? Frage 7: Wie viele Tage waren Sie im Durschnitt in den letzten zwei Wochen nachts wach? Frage 8: Wie stark empfanden Sie die Beeinträchtigung durch das nächtliche Erwachen in den letzten 2 Wochen? Frage 9: Wie viele Tage störten Sie im Durschnitt in den letzten zwei Wochen Nebenwirkungen Ihrer Asthmamedikamente? Frage 10: Falls Sie einen oder mehrere Tage Nebenwirkungen verspürten, welche Nebenwirkungen traten auf? Frage 11: Wie schlimm waren die Nebenwirkungen Ihrer Asthmamedikamente in den letzten 2 Wochen? Der ASUI-Score wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 bis 1 abgebildet, je niedriger der Score, desto schwerer sind die Asthmasymptome. Der ASUI wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung). <u>Statistische Auswertung</u> Die statistische Auswertung basiert auf einem Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) mit folgenden fixen Effekten: Behandlungsgruppe, Studie, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und des Studienbesuchs und OCS-Anwendung zu Studienbeginn. Als zufällige Effekte wurden der Wert zu Studienbeginn und der Patient herangezogen. Für wiederholte Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Die Endpunktanalyse basiert auf einem Analysis of Covariance (ANCOVA) Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Veränderung des ASUI-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
ASUI-Score zu Studienbeginn		
n (%)	75 (99)	78 (98)
MW	0,553	0,576
SD	0,2089	0,2028
SE	0,0241	0,0230
Median	0,531	0,565
Min; Max	0,103; 0,956	0,083; 0,982
ASUI-Score Woche 52		
n (%)	67 (88)	72 (90)
MW	0,720	0,824
SD	0,2186	0,1896
SE	0,0267	0,0223
Median	0,769	0,892
Min; Max	0,237; 1,000	0,289; 1,000
ASUI-Score Endpunkt[2]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
MW	0,715	0,809
SD	0,2179	0,2035
SE	0,0252	0,0228
Median	0,760	0,884
Min; Max	0,237, 1,000	0,239, 1,000
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	66 (87)	70 (88)
MW	0,165	0,249
SD	0,2247	0,2375
SE	0,0277	0,0284
Median	0,163	0,211
Min; Max	-0,282; 0,832	-0,451; 0,851
LS MW	0,168	0,256
SE des LS MW	0,0267	0,0265
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,088	
SE der Differenz	0,0332	
95 %-KI	0,022; 0,153	
p-Wert	0,0092	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Gesamtveränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	74 (94)	78 (98)
LS MW	0,149	0,236
SE des LS MW	0,0205	0,0207
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,086	
SE der Differenz	0,0232	
95 %-KI	0,041; 0,132	
p-Wert	0,0003	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	74 (94)	78 (98)
MW	0,164	0,239
SD	0,2205	0,2351
SE	0,0256	0,0266
Median	0,154	0,200
Min; Max	-0,282; 0,832	-0,451; 0,851
LS MW	0,156	0,248
SE des LS MW	0,0282	0,0288
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,091	
SE der Differenz	0,0321	
95 %-KI	0,028; 0,155	
p-Wert	0,0050	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
ASUI-Score zu Studienbeginn		
n (%)	69 (100)	59 (100)
MW	0,635	0,592
SD	0,2076	0,2246
SE	0,0250	0,0292
Median	0,641	0,590
Min; Max	0,095; 0,937	0,040; 1,000
ASUI-Score Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	0,771	0,865
SD	0,1839	0,1370
SE	0,0239	0,0194
Median	0,816	0,900
Min; Max	0,309; 1,000	0,531; 1,000

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
ASUI-Score Endpunkt[2]		
n (%)	67 (97)	59 (100)
MW	0,774	0,842
SD	0,1890	0,1534
SE	0,0231	0,0200
Median	0,827	0,876
Min; Max	0,298; 1,000	0,443; 1,000
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	0,124	0,282
SD	0,2187	0,2411
SE	0,0285	0,0341
Median	0,114	0,240
Min; Max	-0,358; 0,753	-0,146; 0,960
LS MW	0,116	0,222
SE des LS MW	0,0343	0,0344
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,106	
SE der Differenz	0,0308	
95 %-KI	0,045; 0,167	
p-Wert	0,0008	
Gesamtveränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	67 (97)	59 (100)
LS MW	0,113	0,179
SE des LS MW	0,0310	0,0306
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,066	
SE der Differenz	0,0226	
95 %-KI	0,021; 0,111	
p-Wert	0,0041	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	67 (97)	59 (100)
MW	0,137	0,250
SD	0,2453	0,2453
SE	0,0300	0,0319
Median	0,114	0,208
Min; Max	-0,358; 0,872	-0,229; 0,960
LS MW	0,109	0,187
SE des LS MW	0,0391	0,0391

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,078	
SE der Differenz	0,0304	
95 %-KI	0,017; 0,138	
p-Wert	0,0121	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, der nationalen Versorgungsleitlinie und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Die Daten dieser Analyse umfassen alle 52 Wochen

[2] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Fragebögen, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, LS = least squares, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Der ASUI ist ein 11-Fragen-Instrument zur Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen sowie von Nebenwirkungen, die nach Patientenpräferenzen gewichtet werden. Der ASUI-Score zeigt eine gute Reliabilität, Validität und reagiert gut auf Veränderung der Asthmakontrolle [31].

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mind. 85 % unter SoC + Placebo und SoC + Reslizumab.

Studie C38072/3082

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf den ASUI von Studienbeginn zu Woche 52 (die Werte zu Studienbeginn und in Woche 52 gehen in die Analyse ein) war statistisch signifikant zugunsten von Reslizumab verändert (Differenz der LS MW = 0,088; 95 %-KI [0,022; 0,153]; p = 0,0092) (Tabelle 4-32). Der Behandlungsunterschied über den gesamten Behandlungszeitraum (Gesamtveränderung von Studienbeginn über 52 Wochen, alle Werte der 52 Wochen gehen in die Analyse mit ein) war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verändert. Die Differenz des LS MW betrug 0,086 (95 %-KI [0,041; 0,132]; p = 0,0003). Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung (Studienende) wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von 0,091 (95 %-KI [0,028; 0,155]; p = 0,0050) gemessen. In Studie C38072/3082 lag eine statistisch signifikante Verbesserung des ASUI-Score unter SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo vor.

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse aus Studie C38072/3082 konnten in Studie C38072/3083 bestätigt werden. Der Behandlungsunterschied von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab (Differenz der LS MW = 0,106; 95 %-KI [0,045; 0,167]; p = 0,0008). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verändert und betrug 0,066 (95 %-KI [0,021, 0,111]; p = 0,0041). Zu Studienende wurde ein Behandlungsunterschied von 0,078 (95 %-KI [0,017; 0,138]; p = 0,0121) gemessen. In Studie C38072/3083 lag eine statistisch signifikante Verbesserung des ASUI-Score unter SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52

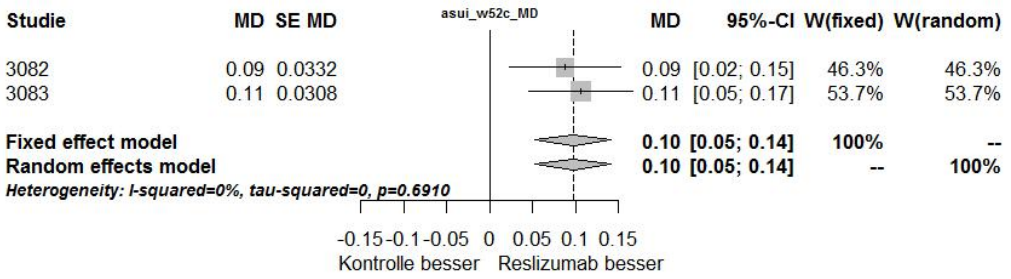


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz (MD)

Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen

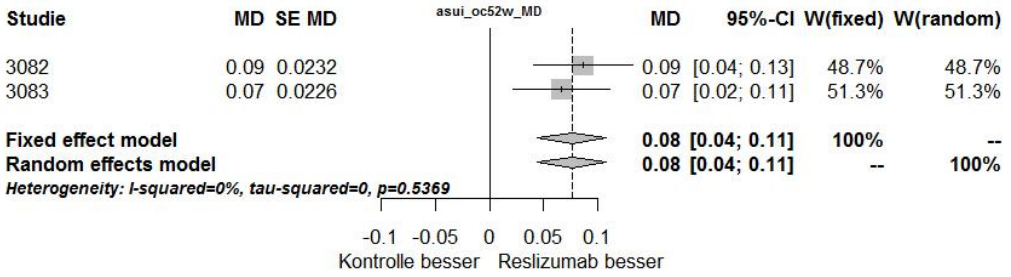


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende

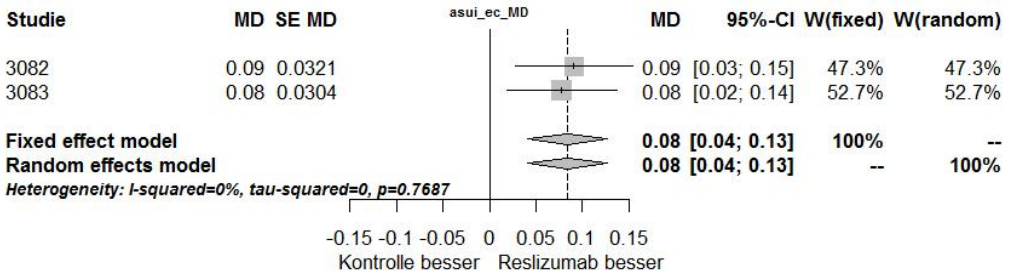


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-41). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Meta-Analyse zeigte, dass der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Asthmasymptomatik von Studienbeginn zu Woche 52 statistisch signifikant verbessert war zugunsten von SoC + Reslizumab (Differenz der LS MW = 0,0977; 95 %-KI [0,0534; 0,1419]; p < 0,0001). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant verbessert unter SoC + Reslizumab. Die Differenz des LS MW betrug 0,0757 (95 %-KI [0,0440; 0,1075]; p < 0,0001). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von 0,0841 (95 %-KI [0,0409;

0,1274]; p = 0,0004) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ASUI-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo und die Patienten erfuhren demnach eine signifikante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-41).

4.3.1.3.1.6 ASUI-Responder – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes „ASUI-Responder“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung wurde mittels des ASUI-Scores ermittelt. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der ASUI-Fragebogen beinhaltet 11 Fragen. Frage 1: Wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen durch Husten geplagt? Frage 2: Wie stark war Ihr Husten im Durchschnitt in den letzten 2 Wochen? Frage 3: Wie oft waren Sie in den letzten zwei Wochen durch Keuchen eingeschränkt? Frage 4: Wie stark war Ihr Keuchen im Durchschnitt in den letzten 2 Wochen? Frage 5: Wie viele Tage waren Sie im Durschnitt in den letzten zwei Wochen kurzatmig? Frage 6: Wie stark war Ihre Kurzatmigkeit im Durchschnitt in den letzten 2 Wochen? Frage 7: Wie viele Tage waren Sie im Durschnitt in den letzten zwei Wochen nachts wach? Frage 8: Wie stark empfanden Sie die Beeinträchtigung durch das nächtliche Erwachen in den letzten 2 Wochen? Frage 9: Wie viele Tage störten Sie im Durschnitt in den letzten zwei Wochen Nebenwirkungen Ihrer Asthmamedikamente? Frage 10: Falls Sie einen oder mehrere Tage Nebenwirkungen verspürten, welche Nebenwirkungen traten auf? Frage 11: Wie schlimm waren die Nebenwirkungen Ihrer Asthmamedikamente in den letzten 2 Wochen? Der ASUI-Score wird auf einer kontinuierlichen Skala von 0 bis 1 abgebildet, je niedriger der Score, desto schwerer sind die Asthmasymptome. Der ASUI wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung). In Responderanalysen wurden alle Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,09 Punkte eingeschlossen [31]. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die OR, das RR und die ARR berechnet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ASUI-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „ASUI-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ASUI-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten, die eine MCID von 0,09 Punkten erreichten, werden im Folgenden als ASUI-Responder bezeichnet (Tabelle 4-35). Die Auswertung des ASUI-Scores fand im Vergleich von Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt und wurde post hoc bestimmt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „ASUI-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%)	42 (55)	51 (64)
Non-Responder, n (%)	24 (32)	19 (24)

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,5338 0,7411; 3,1744 0,2490	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1449 0,9081; 1,4435 0,2524	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0922 -0,0637; 0,2482 0,2465	
Anzahl der ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	43 (57) 31 (41)	56 (70) 22 (28)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,8351 0,9338; 3,6065 0,0782	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2355 0,9736; 1,5680 0,0819	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1369 -0,0135; 0,2872 0,0744	
Anzahl der ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	47 (62) 27 (36)	56 (70) 22 (28)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,4623 0,7382; 2,8966 0,2759	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1304 0,9056; 1,4110 0,2787	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0828 -0,0655; 0,2311 0,2739	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	33 (48) 26 (38)	41 (69) 9 (15)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,5892 1,4801; 8,7039 0,0047	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4661 1,1292; 1,9034 0,0041	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2607 0,0952; 0,4262 0,0020	
Anzahl der ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	33 (48) 34 (49)	43 (73) 16 (27)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,7689 1,3112; 5,8475 0,0076	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4797 1,1087; 1,9748 0,0078	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2363 0,0714; 0,4012 0,0050	
Anzahl der ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	37 (54) 30 (43)	46 (78) 13 (22)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,8690 1,3131; 6,2687 0,0082	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4118 1,0943; 1,8215 0,0080	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2274 0,0682; 0,3867 0,0051	
ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, der nationalen Versorgungsleitlinie und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg ASUI = Asthma Symptom Utility Index, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie, SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), GINA = Global Initiative for Asthma Quelle: Analyse mITT [30]		

Studie C38072/3082

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. In Studie C38072/3082 zeigten 42 Patienten (55 %) unter SoC + Placebo und 51 Patienten (64 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des ASUI-Gesamtscores von Studienbeginn zu Woche 52. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,53-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,5338; 95 %-KI [0,7411; 3,1744]; p = 0,2490). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 14 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,1449; 95 %-KI [0,9081; 1,4435]; p = 0,2524).

Über die gesamte Behandlungszeit (von Studienbeginn über 52 Wochen) zeigten 43 Patienten (57 %) unter SoC + Placebo und 56 Patienten (70 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,83-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,8351; 95 %-KI [0,9338; 3,6065]; p = 0,0782). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 24 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2355; 95 %-KI [0,9736; 1,5680]; p = 0,0819).

Zu Studienende zeigten 47 Patienten (62 %) unter SoC + Placebo und 56 Patienten (70 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des ASUI-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,46-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,4623; 95 %-KI [0,7382; 2,8966]; p = 0,2759). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 13 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,1304; 95 %-KI [0,9056; 1,4110]; p = 0,2787). Zwischen den Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Studie C38072/3083

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. In Studie C38072/3083 zeigten unter SoC + Placebo 33 Patienten (48 %) eine Verbesserung des

ASUI-Gesamtscore, im Gegensatz zu 41 Patienten (69 %) unter SoC + Reslizumab von Studienbeginn zu Woche 52. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab und zeigte eine 3,59-fach höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI unter SoC + Reslizumab zu erfahren im Vergleich zu SoC + Placebo (OR = 3,5892; 95 %-KI [1,4801; 8,7039]; p = 0,0047). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erreichen, war unter Reslizumab + SoC signifikant um 47 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,4661; 95 %-KI [1,1292; 1,9034]; p = 0,0041).

Über die gesamte Behandlungszeit (von Studienbeginn über 52 Wochen) zeigten 33 Patienten (48 %) unter SoC + Placebo und 43 Patienten (73 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 2,77-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 2,7689; 95 %-KI [1,3112; 5,8475]; p = 0,0076). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 48 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,4797; 95 %-KI [1,1087; 1,9748]; p = 0,0078).

Zu Studienende zeigten 37 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 46 Patienten (78 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 2,87-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 2,8690; 95 %-KI [1,3131; 6,2687]; p = 0,0082). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 41 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,4118; 95 %-KI [1,0943; 1,8215]; p = 0,0080). Es lag ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52

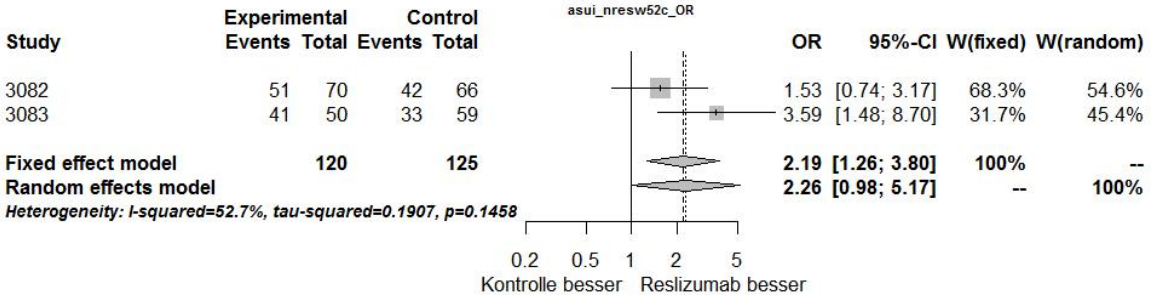


Abbildung 4-42: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

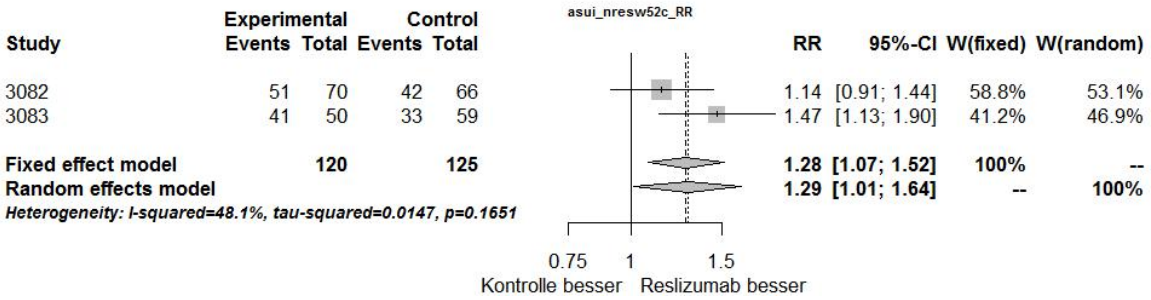


Abbildung 4-43: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für die Effektschätzer OR und RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 > 48$ %). Es bestand eine gleiche Fragestellung, ein gleiches Design, eine gleiche Indikation, vergleichbare Studienpopulation und patientenrelevante Endpunkte. Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse als relevant betrachtet. Für den Vergleich von Studienbeginn zu Woche 52 war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erreichen, unter Reslizumab + SoC signifikant um 29 % höher als unter SoC + Placebo (Relatives Risiko (RR) = 1,2857; 95 %-KI [1,0095; 1,6375]; p = 0,0417).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen

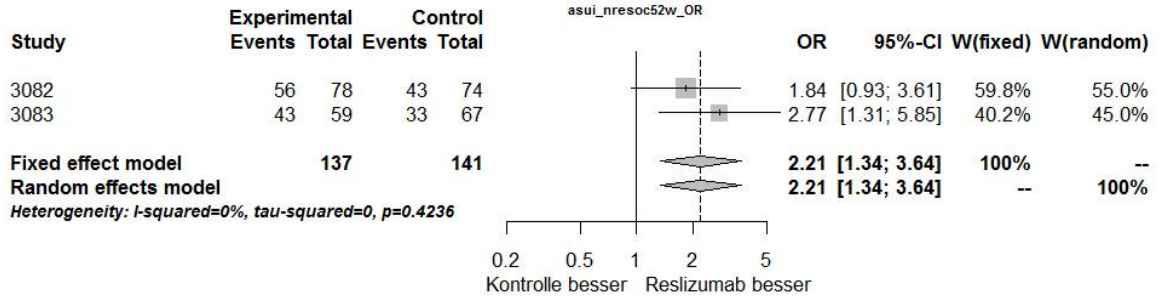


Abbildung 4-44: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

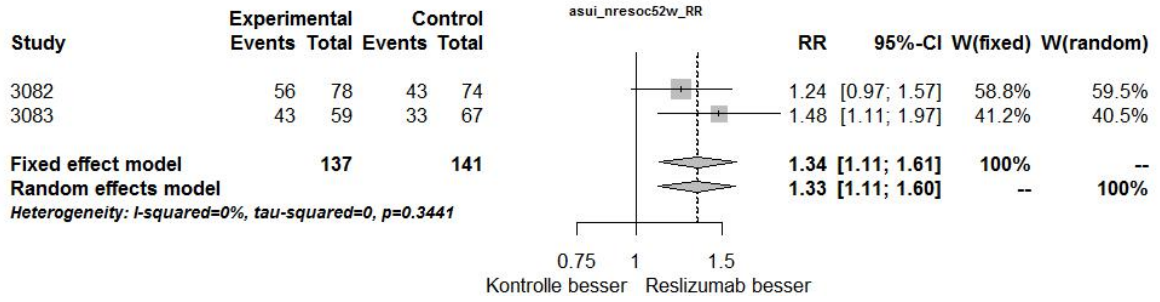


Abbildung 4-45: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 für die Effektschätzer OR und RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-44und Abbildung 4-45). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Auswertungen zur Asthmasymptomatik zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine um 33 % signifikant höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,3292; 95 %-KI [1,1061; 1,5974]; p = 0,0024).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden

Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-44 und Abbildung 4-45). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende

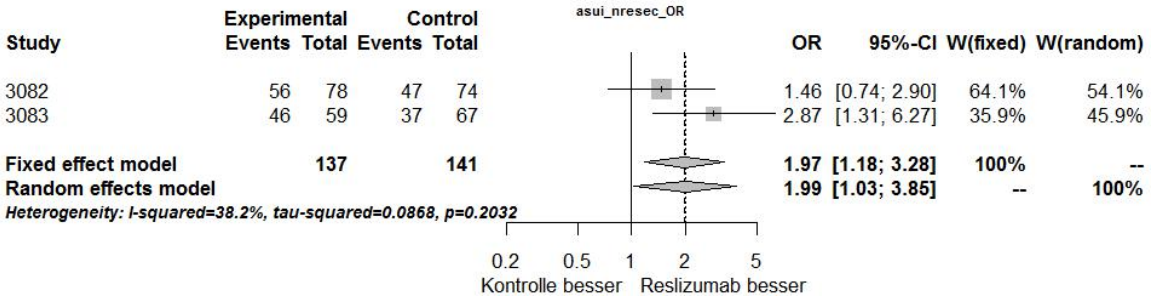


Abbildung 4-46: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

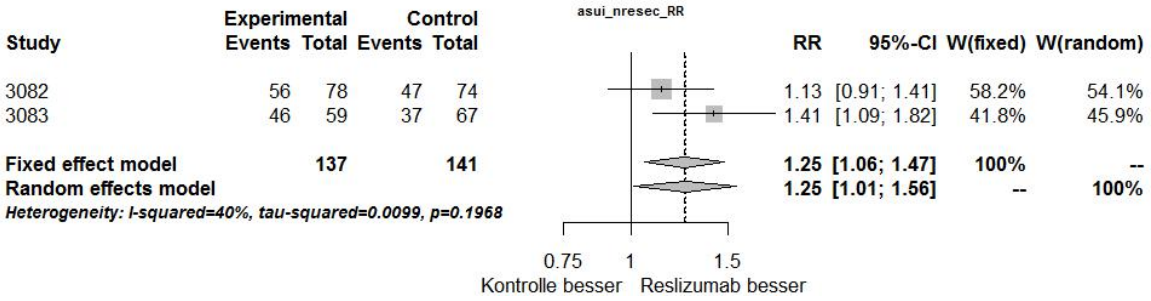


Abbildung 4-47: Meta-Analyse zu „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-47). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 40 %). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 > 48 %). Es bestand eine gleiche Fragestellung, ein gleiches Design, eine gleiche Indikation, vergleichbare Studienpopulation und patientenrelevante Endpunkte. Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse als relevant betrachtet. Für den Vergleich von Studienbeginn über 52 Wochen war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ASUI zu erreichen, unter Reslizumab + SoC signifikant um 25 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2517; 95 %-KI [1,0073; 1,5554]; p = 0,0428).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-46 und Abbildung 4-47). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.7 Veränderung des Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ACQ-5-Scores“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Der Status der Asthmakontrolle wurde anhand des ACQ-5-Fragebogens bewertet [32]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der ACQ-5 umfasst 5 Fragen: Frage 1: Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden? Frage 2: Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind? Frage 3: Wie sehr sind Sie in den letzten Wochen durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden? Frage 4: Wie sehr waren Sie letzte Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas? Frage 5: Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt? Die fünf Fragen werden anhand eines Scores von 0 bis 6 (0 = keine Einschränkung, 6 = hohe Einschränkung) durch den Patienten selbst bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der gemittelten Einzelscores (0 = vollständig kontrolliert, 6 = hochgradig unkontrolliert). Der ACQ-5 wurde post hoc bestimmt. Der ACQ-5 wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung) <u>Statistische Auswertung</u> Die statistische Auswertung basiert auf einem MMRM mit folgenden fixen Effekten: Behandlungsgruppe, Studie, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und des Studienbesuchs und OCS-Anwendung zu Studienbeginn. Als zufällige Effekte wurden der Wert zu Studienbeginn und der Patient herangezogen. Für wiederholte Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Die Endpunktanalyse basiert auf ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ACQ-5 ist für die Verwendung in klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert und zeigt die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [48; 45; 49]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde daher als „niedrig“ eingestuft. Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Veränderung des ACQ-5-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – post hoc

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
ACQ-5-Score zu Studienbeginn		
n (%)	76 (100)	80 (100)
MW	2,903	2,803
SD	0,9801	0,9837
SE	0,1124	0,1100
Median	2,800	2,800
Min; Max	1,000; 5,200	0,800; 5,200

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
ACQ-5-Score Woche 52		
n (%)	67 (88)	72 (90)
MW	1,961	1,400
SD	1,3327	1,2914
SE	0,1628	0,1522
Median	1,800	1,100
Min; Max	0,000; 4,800	0,000; 4,800
ACQ-5-Score Studienende[2]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
MW	1,984	1,455
SD	1,2839	1,3201
SE	0,1483	0,1476
Median	2,000	1,200
Min; Max	0,000; 4,800	0,000; 4,800
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	67 (88)	72 (90)
MW	-0,979	-1,400
SD	1,1485	1,3527
SE	0,1403	0,1594
Median	-0,800	-1,200
Min; Max	-4,000; 1,000	-5,200; 2,400
LS MW	-0,963	-1,403
SE des LS MW	0,1630	0,1619
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,440	
SE der Differenz	0,2007	
95 %-KI	-0,836; -0,043	
p-Wert	0,0300	
Gesamtveränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
LS MW	-0,931	-1,299
SE des LS MW	0,1288	0,1300
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,368	
SE der Differenz	0,1448	
95 %-KI	-0,654; -0,081	
p-Wert	0,0122	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
MW	-0,939	-1,348
SD	1,1023	1,3571
SE	0,1273	0,1517
Median	-0,800	-1,200
Min; Max	-4,000; 1,000	-5,200; 2,400
LS MW	-0,818	-1,273
SE des LS MW	0,1706	0,1735
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,455	
SE der Differenz	0,1918	
95 %-KI	-0,834; -0,076	
p-Wert	0,0190	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
ACQ-5-Score zu Studienbeginn		
n (%)	69 (100)	59 (100)
MW	2,507	2,712
SD	0,9891	1,0981
SE	0,1191	0,1430
Median	2,400	2,600
Min; Max	0,400; 6,000	0,800; 5,200
ACQ-5-Score Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	1,719	1,172
SD	1,1645	0,9781
SE	0,1516	0,1383
Median	1,800	1,000
Min; Max	0,000; 4,600	0,000; 3,800
ACQ-5-Score Studienende[2]		
n (%)	68 (99)	59 (100)
MW	1,674	1,322
SD	1,1718	1,0399
SE	0,1421	0,1354
Median	1,600	1,200
Min; Max	0,000; 4,600	0,000; 3,800

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	-0,708	-1,556
SD	1,1670	1,3082
SE	0,1519	0,1850
Median	-0,600	-1,200
Min; Max	-3,200; 1,600	-4,800; 0,800
LS MW	-0,709	-1,246
SE des LS MW	0,2224	0,2248
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,537	
SE der Differenz	0,2011	
95 %-KI	-0,935; -0,138	
p-Wert	0,0087	
Gesamtveränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	68 (99)	59 (100)
LS MW	-0,777	-1,020
SE des LS MW	0,2013	0,2004
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,243	
SE der Differenz	0,1469	
95 %-KI	-0,534; 0,048	
p-Wert	0,1013	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	68 (99)	59 (100)
MW	-0,826	-1,390
SD	1,3542	1,3460
SE	0,1642	0,1752
Median	-0,600	-1,200
Min; Max	-6,000; 1,600	-4,800; 1,400
LS MW	-0,687	-1,095
SE des LS MW	0,2508	0,2516
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,409	
SE der Differenz	0,1948	
95 %-KI	-0,794; -0,023	
p-Wert	0,0380	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
[1] Die Daten dieser Analyse umfassen alle 52 Wochen		
[2] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).		
ACQ = Asthma Control Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Fragebögen, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, LS = least squares, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma		
Statistische Auswertung basierend auf MMRM, unstrukturierte Kovarianzmatrix und ANCOVA-Modell (Details siehe Operationalisierung)		
Quelle: Analyse mITT [30]		

Der Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ wurde über drei Operationalisierungen gemessen (Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende). Die Analysen wurden post hoc durchgeführt (Tabelle 4-38).

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Sie betrug mind. 86 % unter SoC + Placebo und SoC + Reslizumab in beiden Studien.

Studie C38072/3082

Der Behandlungsunterschied zu Woche 52 und über 52 Wochen war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verbessert (Differenz der LS MW zu Woche 52 = -0,440; 95 %-KI [-0,836; -0,043]; p = 0,0300 und Differenz der LS MW über 52 Wochen = -0,368; 95 %-KI [-0,654; -0,081]; p = 0,0122) und zeigte demnach eine signifikant bessere Asthmakontrolle unter SoC + Reslizumab. Der Behandlungsunterschied zu Studienende war ebenfalls statistisch signifikant besser unter SoC + Reslizumab. Die Differenz des LS MW betrug -0,455 (95 %-KI [-0,834; -0,076]; p = 0,0190). Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu allen herangezogenen Zeitpunkten zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ACQ-5-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Patienten waren demnach unter SoC + Reslizumab signifikant besser kontrolliert.

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse der Studie C38072/3082 wurden in Studie C38072/3083 für die Endpunkte „Veränderung zu Woche 52“ und „Veränderung zu Studienende“ bestätigt. Der Behandlungsunterschied von Studienbeginn zu Woche 52 betrug -0,537 (95 %-KI [-0,935; -0,138]; p = 0,0087) zugunsten von SoC + Reslizumab. Eine Verbesserung des ACQ-5 unter SoC + Reslizumab konnte ebenfalls über 52 Wochen gezeigt werden. Die Differenz des LS MW betrug -0,243 95 %-KI [-0,534; 0,048]; p = 0,1013). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von -0,409 (95 %-KI [-0,794; -0,023]; p = 0,0380) zugunsten von SoC + Reslizumab erhoben. Die Patienten waren folglich besser kontrolliert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52

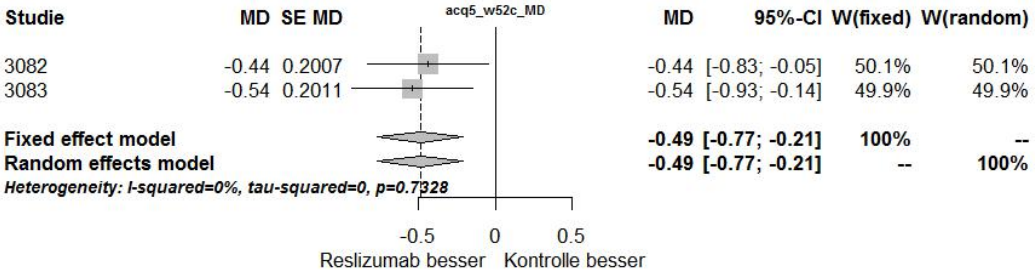


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen

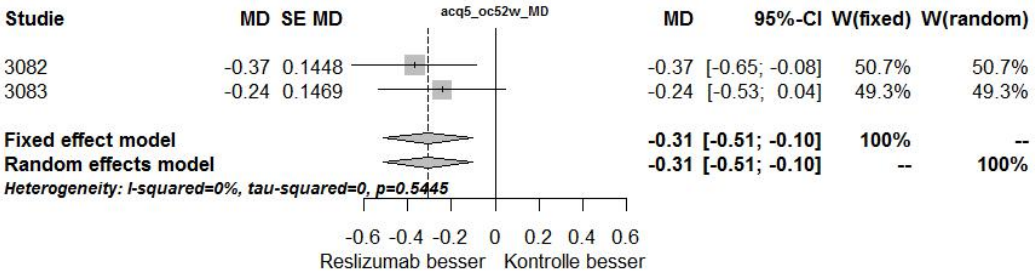


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende

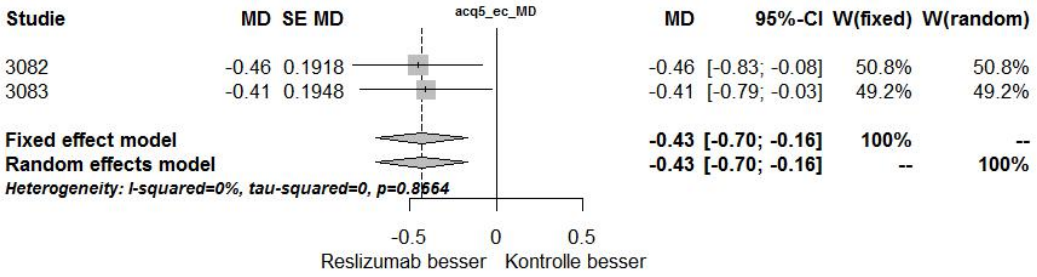


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-50). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Asthmakontrolle von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten SoC + Reslizumab verändert (Differenz der LS MW = -0,4884 (95 %-KI [-0,7668; -0,2100]; p = 0,0006). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verändert. Die Differenz des LS MW betrug -0,3064 (95 %-KI [-0,5085; -0,1043]; p = 0,0030). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von -0,4324 (95 %-KI [-0,7002; -0,1645]; p = 0,0016) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu allen herangezogenen Zeitpunkten zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ACQ-5-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Patienten waren demnach signifikant besser kontrolliert.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-50). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.8 ACQ-5-Responder

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes „ACQ-5-Responder“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Der Status der Asthmakontrolle wurde anhand des ACQ-5-Fragebogens bewertet [32]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der ACQ-5 umfasst 5 Fragen: Frage 1: Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden? Frage 2: Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind? Frage 3: Wie sehr sind Sie in den letzten Wochen durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden? Frage 4: Wie sehr waren Sie letzte Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas? Frage 5: Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt? Die fünf Fragen werden anhand eines Scores von 0 bis 6 (0 = keine Einschränkung, 6 = hohe Einschränkung) durch den Patienten selbst bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der gemittelten Einzelscores (0 = vollständig kontrolliert, 6 = hochgradig unkontrolliert). Der ACQ-5 wurde post hoc bestimmt. Der ACQ-5 wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung) Für die Responderanalysen wurde eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte als MCID für ACQ-5 angenommen. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die die OR, das RR und die ARR berechnet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACQ-5-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ACQ-5 ist für die Verwendung in klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert und zeigt die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [48; 45; 49]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde daher als „niedrig" eingestuft. Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „ACQ-5-Responder" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ACQ-5-Responder" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten, die eine MCID von 0,5 Punkten im Gesamtscore erreichten, werden im Folgenden als ACQ-5-Responder bezeichnet (Tabelle 4-47) [33].

Tabelle 4-41: Ergebnisse zu „ACQ-5-Responder" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – post hoc

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	41 (54) 26 (34)	53 (66) 19 (24)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,7689 0,8624; 3,6284 0,1197	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2029 0,9505; 1,5224 0,1242	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1242 -0,0307; 0,2790 0,1160	
Anzahl der ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	49 (54) 26 (34)	59 (74) 21 (26)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,4908 0,7488; 2,9681 0,2538	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1288 0,9146; 1,3932 0,2590	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0842 -0,0604; 0,2287 0,2538	
Anzahl der ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	46 (61) 29 (38)	59 (74) 21 (26)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,7712 0,8963; 3,5004 0,1000	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2024 0,9628; 1,5071 0,1039	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1242 -0,023; 0,2706 0,0965	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	31 (45) 28 (41)	43 (73) 7 (12)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	5,5484 2,1495; 14,3221 < 0,0001	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,6368 1,2532; 2,1378 < 0,0001	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,3346 0,1749; 0,4942 < 0,0001	
Anzahl der ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	43 (62) 25 (36)	44 (75) 15 (25)

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,7054 0,7930; 3,6678 0,1718	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1793 0,9327; 1,4912 0,1682	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1134 -0,0462; 0,2730 0,1638	
Anzahl der ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	38 (55) 30 (43)	48 (81) 11 (19)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,4450 1,5303; 7,7551 0,0028	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4558 1,1407; 1,8581 0,0025	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2547 0,1004; 0,4090 0,0012	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

ACQ = Asthma Control Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Neben dem Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“ wurde ebenfalls der Anteil an Patienten analysiert, die mindestens eine 0,5-Punkte-Verbesserung des ACQ-5-Gesamtscores von Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende erfahren haben. Die Analyse erfolgte post hoc.

Studie C38072/3082

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend (Tabelle 4-41). Die Auswertung des ACQ-5-Scores zeigte, dass 41 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 53 Patienten (66 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des

Gesamtscores von Studienbeginn zu Woche 52 aufwiesen. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,77-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,7689; 95 %-KI [0,8624; 3,6284]; p = 0,1197). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war um 20 % unter SoC + Reslizumab erhöht (RR = 1,2029; 95 %-KI [0,9505; 1,5224]; p = 0,1242).

Von Studienbeginn über 52 Wochen zeigten 49 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 59 Patienten (74 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,49-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,4908; 95 %-KI [0,7488; 2,9681]; p = 0,2538). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 13 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,1288; 95 %-KI [0,9146; 1,3932]; p = 0,2590).

Zu Studienende zeigten 46 Patienten (61 %) unter SoC + Placebo und 59 Patienten (74 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des ACQ-5-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,77-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,7712; 95 %-KI [0,8963; 3,5004]; p = 0,1000). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 20 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2024; 95 %-KI [0,9628; 1,5071]; p = 0,1039). Zwischen den Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Studie C38072/3083

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. In Studie C38072/3083 zeigte der Behandlungsarm mit SoC + Placebo, dass nur 31 Patienten (45 %) eine Verbesserung des Gesamtscores von Studienbeginn zu Woche 52 aufwiesen, im Gegensatz zu 43 Patienten (73 %) unter SoC + Reslizumab. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant und zeigte eine 5,55-fach höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 unter SoC + Reslizumab zu erfahren, als unter SoC + Placebo (OR = 5,5484; 95 %-KI [2,1495; 14,3221]; p < 0,0001). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 unter SoC + Reslizumab zu erfahren, war demnach um 64 % signifikant erhöht (RR = 1,6368, 95 %-KI [1,2532; 2,1378], p < 0,0001).

Von Studienbeginn über 52 Wochen zeigten 43 Patienten (62 %) unter SoC + Placebo und 44 Patienten (75 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,71-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,7054; 95 %-KI [0,7930; 3,6678]; p = 0,1718). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 18 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,1793; 95 %-KI [0,9327; 1,4912]; p = 0,1682).

Zu Studienende hingegen zeigten 38 Patienten (55 %) unter SoC + Placebo und 48 Patienten (81 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des ACQ-5-Gesamtscores. Die Chance,

eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 3,45-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 3,4450; 95 %-KI [1,5303; 7,7551]; p = 0,0028). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 46 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,4558; 95 %-KI [1,1407; 1,8581]; p = 0,0025). Zwischen den Behandlungsarmen lag im Vergleich von Studienbeginn über 52 Wochen und zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52

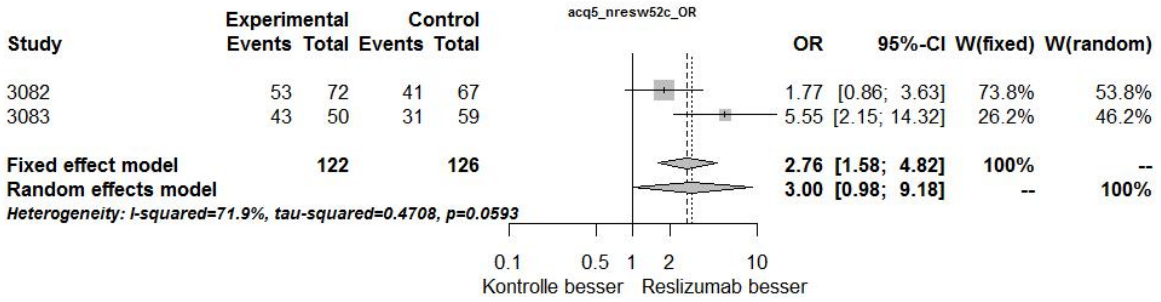


Abbildung 4-51: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

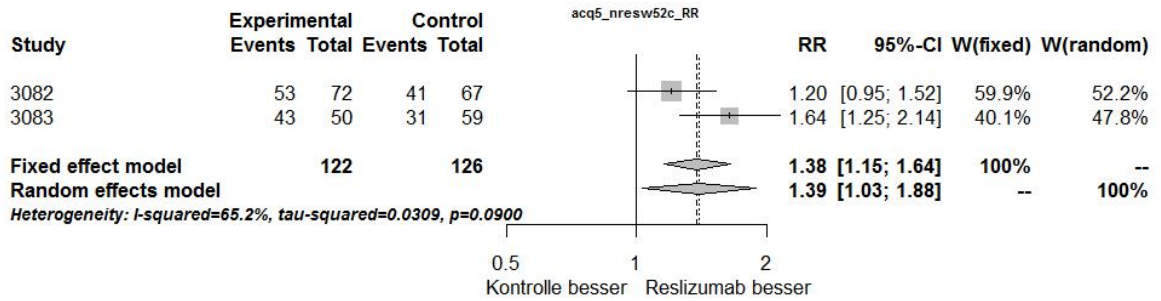


Abbildung 4-52: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für beide Effektschätzer OR und RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-51 und Abbildung 4-52). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 > 60$ %). Es bestand eine gleiche Fragestellung, ein gleiches Design, eine gleiche Indikation, vergleichbare Studienpopulation und patientenrelevante Endpunkte. Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse als relevant betrachtet. Zu Woche 52 war die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 unter SoC + Reslizumab zu erfahren signifikant um 39 % erhöht (RR = 1,3938; 95 %-KI [1,0310; 1,8843]; p = 0,0309).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-51 und Abbildung 4-52). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen

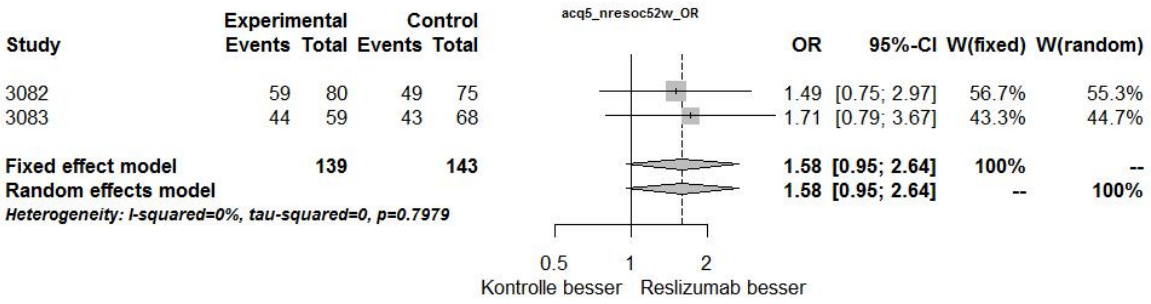


Abbildung 4-53: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

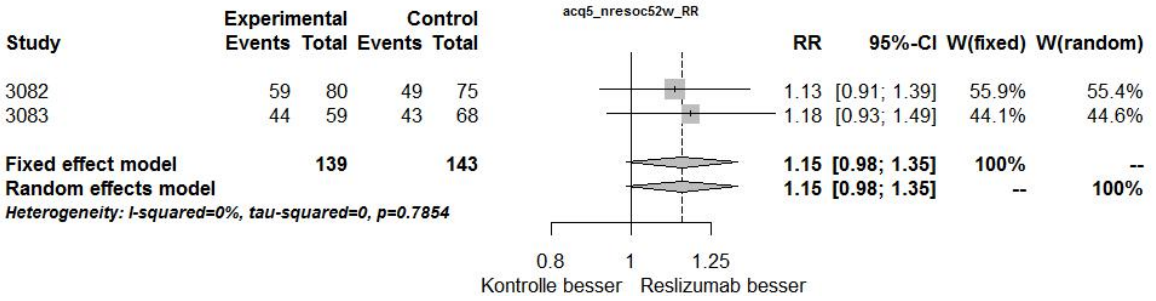


Abbildung 4-54: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 für beide Effektschätzer OR und RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-53 und Abbildung 4-54). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Auswertungen zur Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine um 15 % höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,1511; 95 %-KI [0,9842; 1,3463]; p = 0,0783). Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-53 und Abbildung 4-54). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende

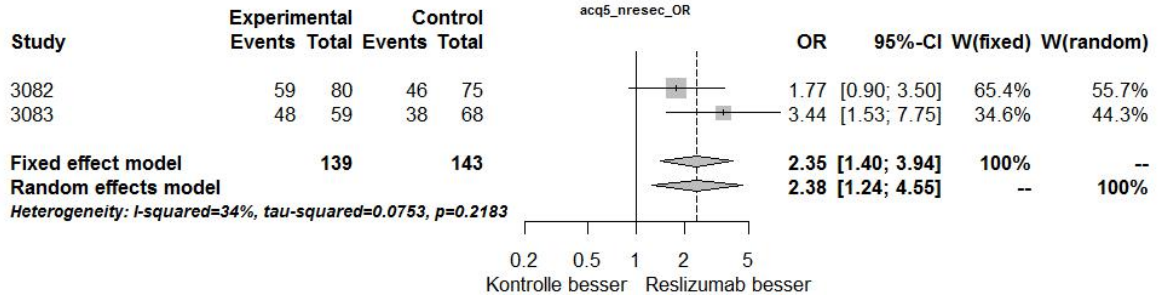


Abbildung 4-55: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

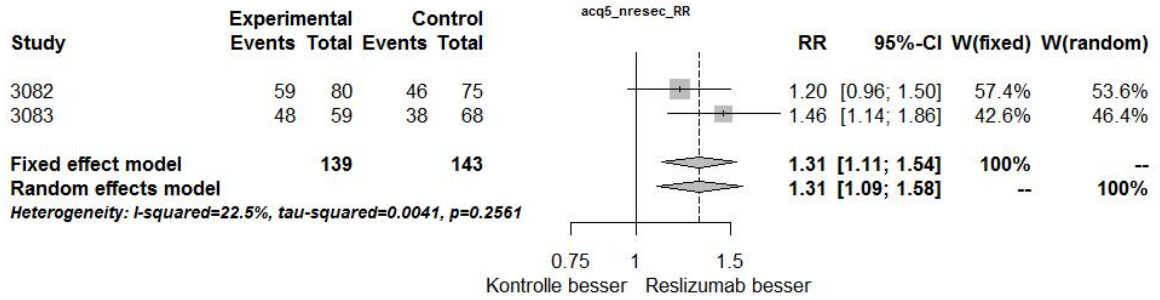


Abbildung 4-56: Meta-Analyse zu „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 für beide Effektschätzer OR und RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt ($I^2 < 35$ %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Auswertungen zur Asthmakontrolle anhand des ACQ-5 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine um 31 % höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,314 0; 95 %-KI [1,0900; 1,5841]; p = 0,0042).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.9 Veränderung des ACQ-7 – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des ACQ-7-Scores“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Der Status der Asthmakontrolle wurde anhand des ACQ-7-Fragebogens bewertet [32]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der ACQ-7 umfasst im Gegensatz zum ACQ-5 7 Fragen: Frage 1: Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden? Frage 2: Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind? Frage 3: Wie sehr sind Sie in den letzten Wochen durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden? Frage 4: Wie sehr waren Sie letzte Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas? Frage 5: Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt? Frage 6: Wie viele Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchienerweiternden Medikamentes haben Sie in der letzten Woche täglich im Durchschnitt gebraucht? Frage 7: Messung der FEV_1 Die ersten fünf werden anhand eines Scores von 0 bis 6 (0 = keine Einschränkung, 6 = hohe Einschränkung) durch den Patienten selbst bewertet. Frage 6 dient der Erfassung der täglichen Anwendung von SABA. Bei Frage 7 handelt es sich um die Messung der FEV_1 (Score hier: 0 = > 95 % bis 6 = < 50 %), welche durch den Arzt beurteilt wird. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der gemittelten Einzelscores (0 = vollständig kontrolliert, 6 = hochgradig unkontrolliert). Der ACQ-5 wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung) <u>Statistische Auswertung</u> Die statistische Auswertung basiert auf einem MMRM mit folgenden fixen Effekten: Behandlungsgruppe, Studie, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und des Studienbesuchs und OCS-Anwendung zu Studienbeginn. Als zufällige Effekte wurden der Wert zu Studienbeginn und der Patient herangezogen. Für wiederholte Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Die Endpunktanalyse basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Veränderung des ACQ-7-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
ACQ-7-Score zu Studienbeginn		
n (%)	76 (100)	80 (100)
MW	3,006	2,907
SD	0,8878	0,8801
SE	0,1018	0,0984
Median	2,929	2,857
Min; Max	1,286; 5,000	1,429; 5,286

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
ACQ-7-Score Woche 52		
n (%)	67 (88)	72 (90)
MW	2,196	1,685
SD	1,2253	1,2055
SE	0,1497	0,1421
Median	2,143	1,357
Min; Max	0,000; 4,857	0,000; 5,000
ACQ-7-Score Studienende[2]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
MW	2,200	1,718
SD	1,1860	1,2272
SE	0,1369	0,1372
Median	2,143	1,429
Min; Max	0,000; 4,857	0,000; 5,000
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	67 (88)	72 (90)
MW	-0,855	-1,242
SD	0,9998	1,1973
SE	0,1222	0,1411
Median	-0,714	-1,143
Min; Max	-3,571; 1,000	-5,286; 1,714
LS MW	-0,801	-1,205
SE des LS MW	0,1467	0,1454
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,404	
SE der Differenz	0,1800	
95 %-KI	-0,759; -0,048	
p-Wert	0,0264	
Gesamtveränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
LS MW	-0,786	-1,128
SE des LS MW	0,1190	0,1196
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,342	
SE der Differenz	0,1350	
95 %-KI	-0,608; -0,075	
p-Wert	0,0124	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
MW	-0,819	-1,189
SD	0,9681	1,1852
SE	0,1118	0,1325
Median	-0,714	-1,143
Min; Max	-3,571; 1,000	-5,286; 1,714
LS MW	-0,690	-1,094
SE des LS MW	0,1520	0,1542
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,404	
SE der Differenz	0,1712	
95 %-KI	-0,742; -0,066	
p-Wert	0,0196	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
ACQ-7-Score zu Studienbeginn		
n (%)	69 (100)	59 (100)
MW	2,553	2,760
SD	0,8308	0,9533
SE	0,1000	0,1241
Median	2,429	2,429
Min; Max	0,857; 5,571	1,286; 5,143
ACQ-7-Score zu Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	1,879	1,337
SD	0,9681	0,8633
SE	0,1260	0,1221
Median	1,857	1,286
Min; Max	0,000; 4,286	0,000; 3,429
ACQ-7-Score zu Studienende[2]		
n (%)	68 (99)	59 (100)
MW	1,838	1,513
SD	0,9977	0,9894
SE	0,1210	0,1288
Median	1,857	1,429
Min; Max	0,000; 4,286	0,000; 4,143

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	-0,603	-1,389
SD	0,9740	1,1837
SE	0,1268	0,1674
Median	-0,571	-1,143
Min; Max	-2,857; 1,571	-4,571; 0,571
LS MW	-0,521	-1,032
SE des LS MW	0,1973	0,1998
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,510	
SE der Differenz	0,1757	
95 %-KI	-0,859; -0,162	
p-Wert	0,0045	
Gesamtveränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	68 (99)	59 (100)
LS MW	-0,599	-0,867
SE des LS MW	0,1801	0,1801
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,268	
SE der Differenz	0,1310	
95 %-KI	-0,527; -0,008	
p-Wert	0,0431	
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	68 (99)	59 (100)
MW	-0,712	-1,247
SD	1,1451	1,2049
SE	0,1389	0,1569
Median	-0,643	-1,000
Min; Max	-5,143; 1,571	-4,571; 1,286
LS MW	-0,513	-0,902
SE des LS MW	0,2209	0,2226
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,389	
SE der Differenz	0,1718	
95 %-KI	-0,729; -0,049	
p-Wert	0,0254	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Die Daten dieser Analyse umfassen alle 52 Wochen

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
[2] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein). ACQ = Asthma Control Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Fragebögen, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), min = Minimum, Max = Maximum, LS = least squares, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma Quelle: Analyse mITT [30]		

Der Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ wurde über drei Operationalisierungen gemessen (Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende).

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Sie betrug mind. 86 % unter SoC + Placebo und SoC + Reslizumab.

Studie C38072/3082

Die Bewertung des ACQ-7-Scores fand alle 4 Wochen statt. Für die Darstellung der Ergebnisse werden die Daten für Woche 52, über 52 Wochen und am Ende der Studie dargestellt (Tabelle 4-44). Der Behandlungsunterschied von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab (Differenz der LS MW = -0,404; 95 %-KI [-0,759; -0,048]; p = 0,0264). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant verbessert unter SoC + Reslizumab. Die Differenz des LS MW betrug -0,342 (95 %-KI [-0,608; -0,075]; p = 0,0124). Zu Studienende wurde ein Behandlungsunterschied von -0,404 (95 %-KI [-0,742; -0,066]; p = 0,0196) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte insgesamt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ACQ-7-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Patienten waren demnach unter SoC + Reslizumab signifikant besser kontrolliert.

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse der Studie C38072/3082 wurden in Studie C38072/3083 bestätigt. Der Behandlungsunterschied von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab verändert (Differenz der LS MW = -0,510; 95 %-KI [-0,859; -0,162]; p = 0,0045). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen betrug -0,268 (95 %-KI [-0,527; -0,008]; p = 0,0431). Zu Studienende wurde ein Behandlungsunterschied von -0,389 ([-0,729; -0,049]; p = 0,0254) gemessen. SoC + Reslizumab führte insgesamt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ACQ-7-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Patienten waren unter SoC + Reslizumab signifikant besser kontrolliert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52

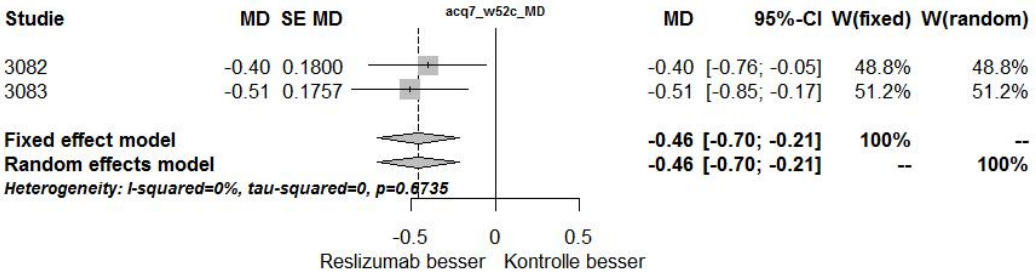


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen

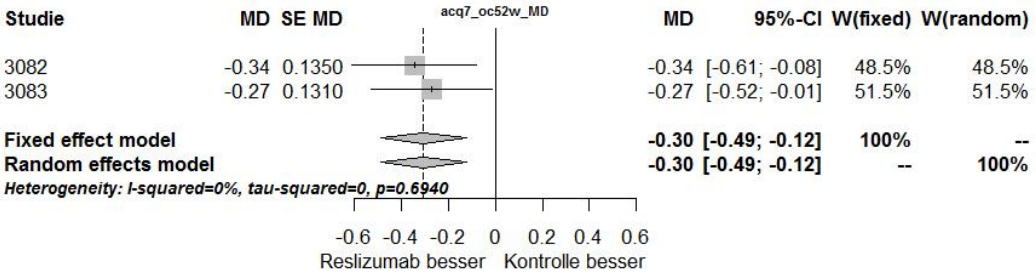


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende

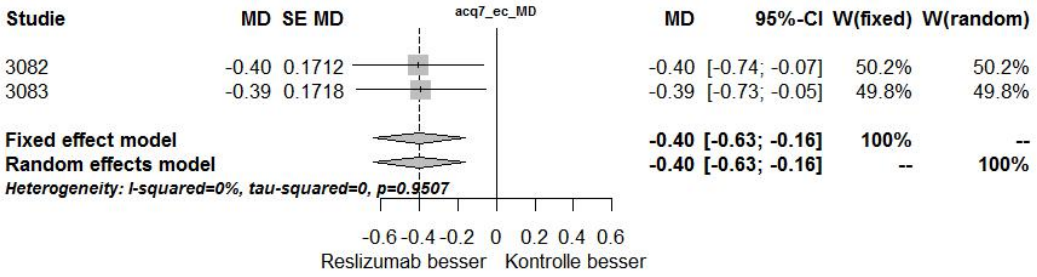


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-57 bis Abbildung 4-59). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Asthmakontrolle von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab (Differenz der LS MW = -0,4583 (95 %-KI [-0,7047; -0,2119] p = 0,0003). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab. Die Differenz des LS MW betrug -0,3039 (95 %-KI [-0,4882; -0,1196]; p = 0,0012). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von -0,3965 (95 %-KI [-0,6342; -0,1588]; p = 0,0011) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte insgesamt zu einer statistisch signifikanten Veränderung des ACQ-7-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Kontrolle der Asthmasymptomatik war demnach bei Patienten mit SoC + Placebo signifikant verbessert.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-57 bis Abbildung 4-59). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.10 ACQ-7-Responder

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes „ACQ-7-Responder“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Der Status der Asthmakontrolle wurde anhand des validierten ACQ-7-Fragebogens bewertet [32]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der ACQ-7 umfasst im Gegensatz zum ACQ-5 7 Fragen: Frage 1: Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden? Frage 2: Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind? Frage 3: Wie sehr sind Sie in den letzten Wochen durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden? Frage 4: Wie sehr waren Sie letzte Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas? Frage 5: Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt? Frage 6: Wie viele Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchienerweiternden Medikamentes haben Sie in der letzten Woche täglich im Durchschnitt gebraucht? Frage 7: Messung der FEV_1 Die ersten fünf werden anhand eines Scores von 0 bis 6 (0 = keine Einschränkung, 6 = hohe Einschränkung) durch den Patienten selbst bewertet. Frage 6 dient der Erfassung der täglichen Anwendung von SABA. Bei Frage 7 handelt es sich um die Messung der FEV_1 (Score hier: 0 = > 95 % bis 6 = < 50 %), welche durch den Arzt beurteilt wird. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der gemittelten Einzelscores (0 = vollständig kontrolliert, 6 = hochgradig unkontrolliert). Der ACQ-7 wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung) Für die Responderanalysen wurde eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte als MCID für ACQ-7 angenommen. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die die OR, das RR und die ARR berechnet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten, die eine MCID von 0,5 Punkten im Gesamtscore erreichten, werden im Folgenden als ACQ-7-Responder bezeichnet (Tabelle 4-47) [33].

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „ACQ-7-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%)	39 (51)	52 (65)
Non-Responder, n (%)	28 (37)	20 (25)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio	1,8667	
95 %-KI	0,9193; 3,7903	
p-Wert	0,0841	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2407 0,9679; 1,5905 0,0887	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1401 -0,0169; 0,2971 0,0802	
Anzahl der ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	43 (57) 32 (42)	57 (71) 23 (29)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,8443 0,9473; 3,5905 0,0717	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2427 0,9778; 1,5795 0,0757	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1392 -0,0104; 0,2887 0,0682	
Anzahl der ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	44 (58) 31 (41)	58 (73) 22 (28)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,8574 0,9428; 3,6385 0,0711	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2358 0,9789; 1,5601 0,0750	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1383 -0,0100; 0,2866 0,0675	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	31 (45) 28 (41)	44 (75) 6 (10)

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	6,6237 2,4506; 17,9032 < 0,0001	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,6748 1,2872; 2,1792 < 0,0001	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,3546 0,1985; 0,5106 < 0,0001	
Anzahl der ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	38 (55) 30 (43)	44 (75) 15 (25)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,3158 1,0866; 4,9354 0,0296	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,3345 1,0306; 1,7281 0,0286	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1869 0,0248; 0,3490 0,0238	
Anzahl der ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	37 (54) 31 (45)	49 (83) 10 (17)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	4,1054 1,7886; 9,4230 < 0,0001	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,5263 1,1932; 1,9252 < 0,0001	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2864 0,1341; 0,4386 < 0,0001	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

ACQ = Asthma Control Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl Fragebögen, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide),

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma Quelle: Analyse mITT [30]		

Studie C38072/3082

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Die Auswertung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 zeigte, dass 39 Patienten (51 %) unter SoC + Placebo-Behandlung und 52 Patienten (65 %) unter SoC + Reslizumab-Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtscores aufwiesen. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung im ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,87-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,8667; 95 %-KI [0,9193; 3,79039; p = 0,0841). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab um 24 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2407; 95 %-KI [0,9679; 1,5905]; p = 0,0887).

Von Studienbeginn über 52 Wochen zeigten 43 Patienten (57 %) unter SoC + Placebo und 57 Patienten (71 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,84-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,8443; 95 %-KI [0,9473; 3,5905]; p = 0,0717). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 24 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2427; 95 %-KI [0,9778; 1,5795]; p = 0,0757).

Zu Studienende hingegen zeigten 44 Patienten (58 %) unter SoC + Placebo und 58 Patienten (73 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des ACQ-7-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,86-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,8574; 95 %-KI [0,9428; 3,6385]; p = 0,0711). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 24 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2358; 95 %-KI [0,9789; 1,5601]; p = 0,0750). Zwischen den Behandlungsarmen lag im Vergleich von Studienbeginn zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Studie C38072/3083

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Im Studienarm SoC + Placebo wiesen 31 Patienten (45 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Gesamtscores auf, im Gegensatz zu 44 Patienten (75 %) unter SoC + Reslizumab. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant und zeigte eine 6,62-fach höhere Chance unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, als unter SoC + Placebo (OR = 6,6237; 95 %-KI [2,4506; 17,9032]; p < 0,0001). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war um 67 % signifikant höher

unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo (RR = 1,6748; 95 %-KI [1,2872; 2,1792]; p < 0,0001).

Von Studienbeginn über 52 Wochen zeigten 38 Patienten (55 %) unter SoC + Placebo und 44 Patienten (75 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 2,32-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 2,3158; 95 %-KI [1,0866; 4,9354]; p = 0,0296). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 33 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,3345; 95 %-KI [1,0306; 1,7281]; p = 0,0286).

Zu Studienende hingegen zeigten 37 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 49 Patienten (83 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des ACQ-7-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 4,11-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 4,1054; 95 %-KI [1,7886; 9,4230]; p < 0,0001). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 53 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,5263; 95 %-KI [1,1932; 1,9252]; p < 0,0001). Zwischen den Behandlungsarmen lag zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52

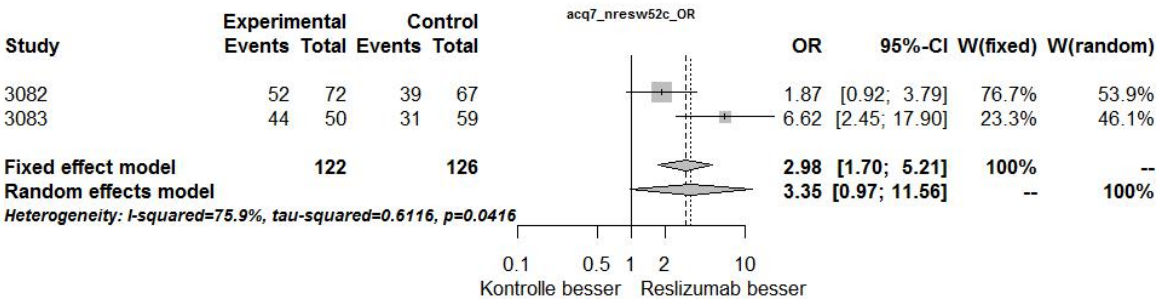


Abbildung 4-60: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

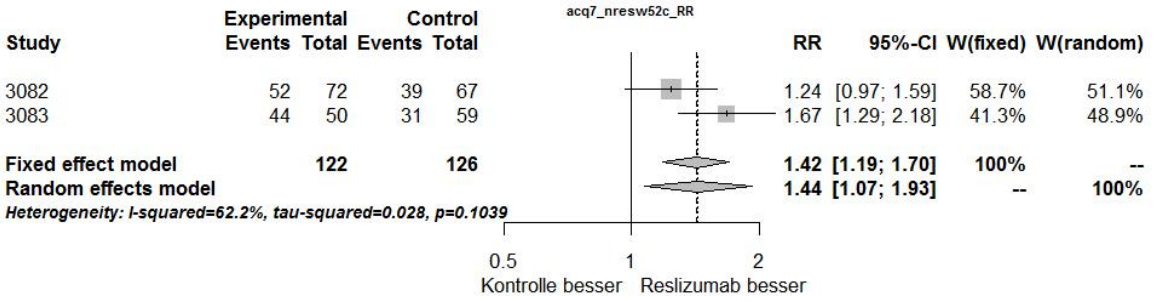


Abbildung 4-61: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ACQ-7-Responder Studienbeginn zu Woche 52“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für beide Effektschätzer OR und RR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-60 und Abbildung 4-61). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 > 60 %). Es fanden sich jedoch keine Gründe für die Heterogenität auf Studienebene. Es bestand eine gleiche Fragestellung, ein gleiches Design, eine gleiche Indikation, vergleichbare Studienpopulation und patientenrelevante Endpunkte. Daher werden die Ergebnisse der Meta-Analyse als relevant betrachtet. Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-7 zu Woche 52 zu erfahren, war signifikant um 44 % höher unter SoC + Reslizumab als unter SoC + Placebo (RR = 1,4368; 95 %-KI [1,0706; 1,9282]; p = 0,0158).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-60 und Abbildung 4-61). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen

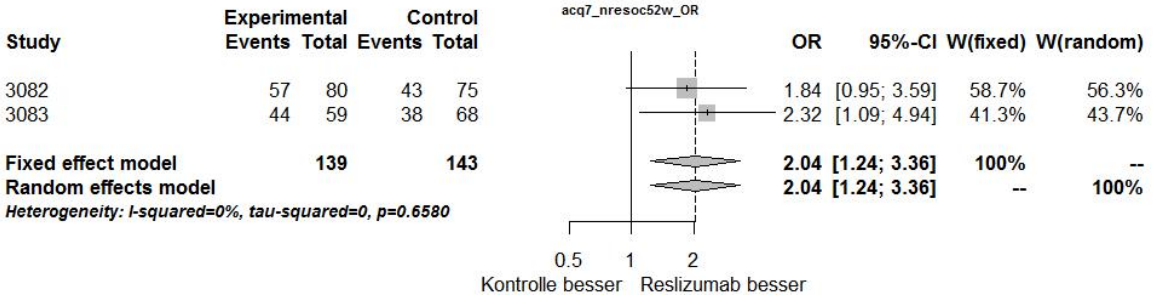


Abbildung 4-62: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

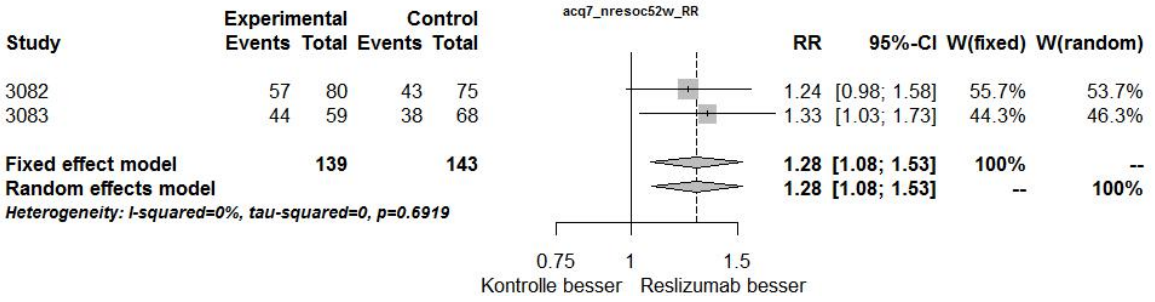


Abbildung 4-63: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 für beide Effektschätzer OR und RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-62 und Abbildung 4-63). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Auswertungen zur Asthmakontrolle anhand des ACQ-7 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine um 28 % signifikant höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,2844; 95 %-KI [1,0773; 1,5312]; p = 0,0053).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden

Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-62 und Abbildung 4-63). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende

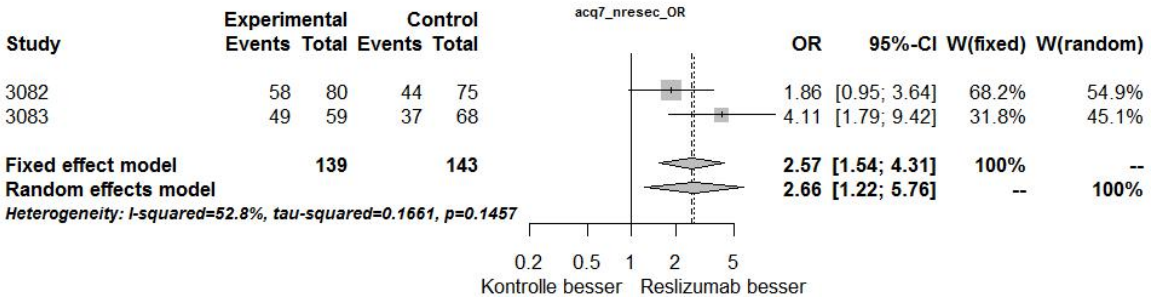


Abbildung 4-64: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

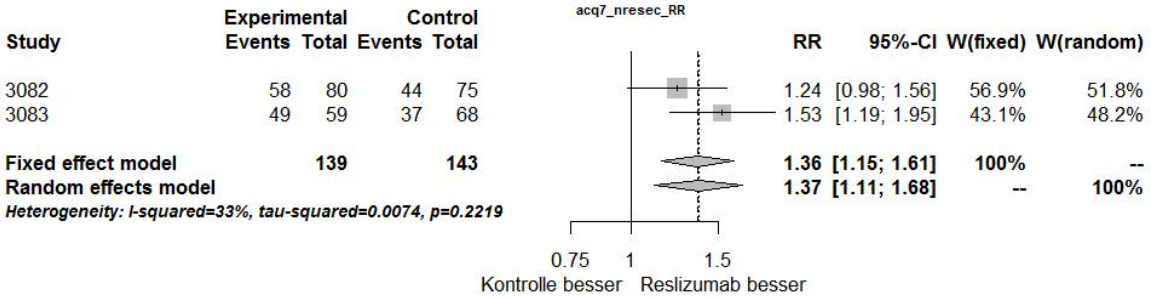


Abbildung 4-65: Meta-Analyse zu „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert kleiner als 0,2 für den Effektschätzer OR einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-64 und Abbildung 4-65). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 52,8 %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse war demnach nicht sinnvoll. Der Heterogenitätstest lieferte mit einem p-Wert größer als 0,2 für den Effektschätzer RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-64 und Abbildung 4-65). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 33 %).

Die Auswertungen zur Asthmakontrolle anhand des ACQ-7 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine um 37 % signifikant höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,3681; 95 %-KI [1,1124; 1,6825]; p = 0,0030).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten Abbildung 4-64 und Abbildung 4-65). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.11 Veränderung des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des AQLQ-Scores“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Beim AQLQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität [70]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der AQLQ-Score beinhaltet 32 Fragen, die in 4 Domänen gegliedert sind (Einschränkung der Aktivitäten [11 Fragen], Asthmasymptomatik [12 Fragen], Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand [5 Fragen], Einfluss von Umwelteinflüssen [4 Fragen]). 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 Fragen gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet. Der AQLQ wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung) <u>Statistische Auswertung</u> Die statistische Auswertung basiert auf einem MMRM mit folgenden fixen Effekten: Behandlungsgruppe, Studie, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und des Studienbesuchs und OCS-Anwendung zu Studienbeginn. Als zufällige Effekte wurden der Wert zu Studienbeginn und der Patient herangezogen. Für wiederholte Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Die Endpunktanalyse basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Veränderung des AQLQ-Scores“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
AQLQ-Score zu Studienbeginn		
n (%)	76 (100)	79 (99)
MW	4,032	4,237
SD	1,1231	1,1872
SE	0,1288	0,1336
Median	4,063	4,375
Min; Max	1,406; 6,469	1,719; 6,969
AQLQ-Score Woche 52		
n (%)	67 (88)	73 (91)
MW	4,827	5,490
SD	1,2738	1,2892
SE	0,1556	0,1509
Median	4,719	5,719
Min; Max	1,719; 7,000	1,406; 7,000
AQLQ-Score Studienende[2]		
n (%)	71 (93)	77 (96)
MW	4,867	5,429
SD	1,2830	1,3376
SE	0,1523	0,1524
Median	4,813	5,719
Min; Max	1,719; 7,000	1,406; 7,000
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	67 (88)	72 (90)
MW	0,854	1,185
SD	1,0483	1,3189
SE	0,1281	0,1554
Median	0,781	1,000

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Min; Max	-2,188; 4,313	-1,844; 4,813
LS MW	0,729	1,163
SE des LS MW	0,1578	0,1584
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,433	
SE der Differenz	0,1875	
95 %-KI	0,063; 0,804	
p-Wert	0,0223	
Gesamtveränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	71 (93)	76 (95)
LS MW	0,706	1,147
SE des LS MW	0,1386	0,1408
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,441	
SE der Differenz	0,1561	
95 %-KI	0,132; 0,749	
p-Wert	0,0054	
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	71 (93)	76 (95)
MW	0,844	1,153
SD	1,0218	1,3378
SE	0,1213	0,1535
Median	0,781	0,984
Min; Max	-2,188; 4,313	-1,844; 4,813
LS MW	0,719	1,112
SE des LS MW	0,1661	0,1693
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,392	
SE der Differenz	0,1872	
95 %-KI	0,022; 0,762	
p-Wert	0,0380	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
AQLQ-Score zu Studienbeginn		
n (%)	68 (99)	58 (98)
MW	4,217	4,150
SD	1,0760	0,8638
SE	0,1305	0,1134

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Median	4,141	4,078
Min; Max	1,656; 6,406	2,563; 6,000
AQLQ-Score Woche 52		
n (%)	59 (86)	50 (85)
MW	4,963	5,454
SD	1,2096	1,0116
SE	0,1575	0,1431
Median	4,906	5,594
Min; Max	2,258; 6,969	3,063; 7,000
AQLQ-Score Studienende[2]		
n (%)	66 (96)	56 (95)
MW	4,987	5,381
SD	1,1985	1,0827
SE	0,1475	0,1447
Median	4,938	5,453
Min; Max	2,258; 6,969	3,063; 7,000
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	58 (84)	49 (83)
MW	0,696	1,311
SD	0,9467	1,0345
SE	0,1243	0,1478
Median	0,656	1,250
Min; Max	-1,438; 2,813	-0,719; 3,813
LS MW	0,556	1,040
SE des LS MW	0,2277	0,2269
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,484	
SE der Differenz	0,1830	
95 %-KI	0,121; 0,846	
p-Wert	0,0094	
Gesamtveränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	65 (94)	55 (93)
LS MW	0,607	0,942
SE des LS MW	0,2168	0,2149

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,335	
SE der Differenz	0,1558	
95 %-KI	0,026; 0,644	
p-Wert	0,0337	
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende[2]		
n (%)	65 (94)	55 (93)
MW	0,750	1,220
SD	1,0280	1,0542
SE	0,1275	0,1421
Median	0,688	1,188
Min; Max	-1,438; 4,125	-0,719; 3,813
LS MW	0,628	1,051
SE des LS MW	0,2407	0,2408
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	0,424	
SE der Differenz	0,1808	
95 %-KI	0,066; 0,782	
p-Wert	0,0208	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Die Daten dieser Analyse umfassen alle 52 Wochen

[2] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Fragebögen, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, LS = least squares, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Statistische Auswertung basierend auf MMRM, unstrukturierte Kovarianzmatrix und ANCOVA-Modell (Details siehe Operationalisierung)

Quelle: Analyse mITT [30]

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Sie betrug mind. 83 % unter SoC + Placebo und SoC + Reslizumab.

Studie C38072/3082

Der Behandlungsunterschied in der asthmabezogenen Lebensqualität von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab (Differenz der

LS MW = 0,433; 95 %-KI [0,063; 0,804]; p = 0,0223) (Tabelle 4-50). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab. Die Differenz des LS MW betrug 0,441 (95 %-KI [0,132; 0,749]; p = 0,0054). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von 0,392 (95 %-KI [0,022; 0,762]; p = 0,0380) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu allen herangezogenen Zeitpunkten zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des AQLQ-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo und die Patienten erfuhren demnach eine Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität.

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse der Studie C38072/3082 wurden in Studie C38072/3083 bestätigt. Der Behandlungsunterschied von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant (Differenz der LS MW = 0,484; 95 %-KI [0,121; 0,846]; p = 0,0094). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen betrug 0,335 (95 %-KI [0,026; 0,644]; p = 0,0337) und war demnach ebenfalls statistisch signifikant unterschiedlich. Zu Studienende wurde ein Behandlungsunterschied von 0,424 (95 %-KI [0,066; 0,782]; p = 0,0208) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte somit ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des AQLQ-Scores im Vergleich zu SoC + Placebo. Die Patienten erfuhren demnach zu allen herangezogenen Zeitpunkten eine signifikante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52

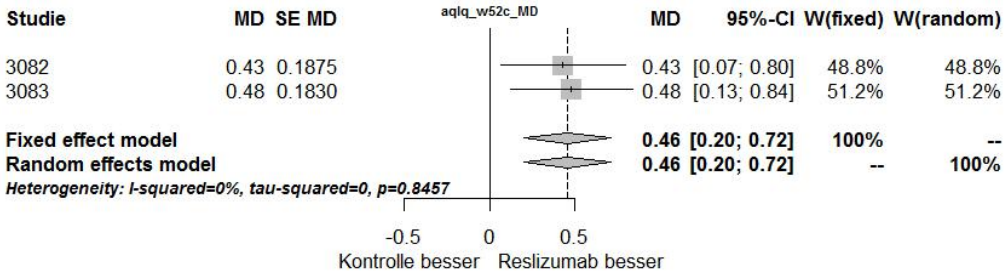


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen

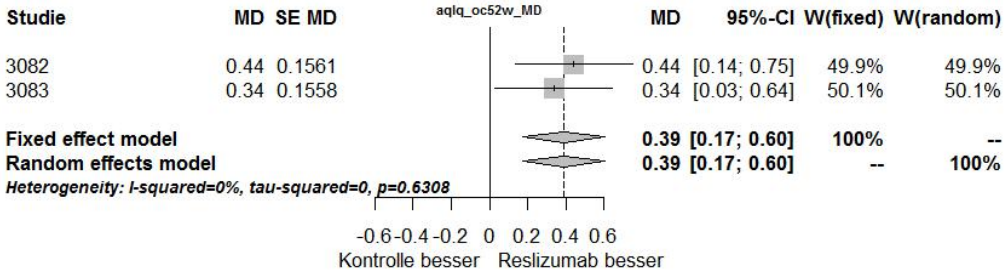


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende

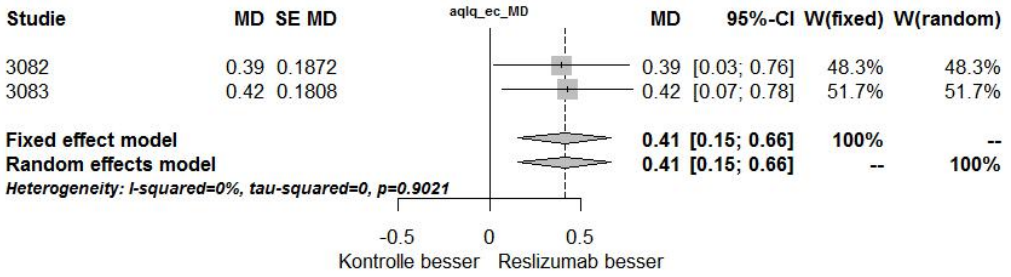


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 bei keiner Endpunktkategorie einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-66 bis Abbildung 4-68). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben von Studienbeginn zu Woche 52 und über 52 Wochen, zeigt sich für Patienten unter SoC + Reslizumab ein statistisch signifikanter Vorteil (Differenz der LS MW = 0,4591; 95 %-KI [0,2024; 0,7158]; p = 0,0005 und Differenz des LS MW = 0,3879 (95 %-KI [0,1718; 0,604]; p = 0,0004). Ebenfalls zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von 0,4086 (95 %-KI [0,1537; 0,6634]; p = 0,0017) gemessen.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-66 bis Abbildung 4-68). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.12 AQLQ-Responder

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes „AQLQ-Responder“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Beim AQLQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität [70]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der AQLQ-Score beinhaltet 32 Fragen, die in 4 Domänen gegliedert sind (Einschränkung der Aktivitäten [11 Fragen], Asthmasymptomatik [12 Fragen], Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand [5 Fragen], Einfluss von Umwelteinflüssen [4 Fragen]). 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 Fragen gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet. Der AQLQ wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung) Für die Responderanalysen wurde eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte als MCID angenommen [34]. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die die OR, das RR und die ARR berechnet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „AQLQ-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant

durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „AQLQ-Responder“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „AQLQ-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten, die eine MCID von 0,5 Punkten erreichten werden im Folgenden als AQLQ-Responder bezeichnet (Tabelle 4-53) [34]. Die Auswertung des AQLQ-Scores fand von Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende statt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „AQLQ-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	41 (54) 26 (34)	52 (65) 20 (25)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,6488 0,8087; 3,3614 0,1689	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1802 0,9298; 1,4981 0,1733	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1103 -0,0457; 0,2662 0,1657	
Anzahl der AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	41 (54) 30 (39)	54 (68) 22 (28)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,7960 0,9065; 3,5584 0,0932	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2304 0,9627; 1,5725 0,0976	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1331 -0,0206; 0,2867 0,0896	
Anzahl der AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	44 (58) 27 (36)	54 (68) 22 (28)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,5062 07559; 3,0013 0,2443	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1465 0,9092; 1,4458 0,2479	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0908 -0,0613; 0,2430 0,2421	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der AQLQ -Responder von Studienbeginn zu Woche 52		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	33 (48) 25 (36)	41 (69) 8 (14)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,8826 1,5493; 9,7297 0,0038	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4706 1,1386; 1,8995 0,0031	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2678 0,1036; 0,4319 0,0014	
Anzahl der AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	37 (54) 28 (41)	42 (71) 13 (22)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,4449 1,1069; 5,4004 0,0270	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,3415 1,0369; 1,7356 0,0254	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1944 0,0298; 0,3590 0,0206	
Anzahl der AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende		
Responder, n (%) Non-Responder, n (%)	37 (54) 28 (41)	43 (73) 12 (20)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,7117 1,2105; 6,0746 0,0153	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,3735 1,0660; 1,7696 0,0141	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,2126 0,0501; 0,3751 0,0103	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Studie C38072/3082

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Studie C38072/3082 zeigte, dass 41 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 52 Patienten (65 %) unter SoC + Reslizumab-Behandlung eine Verbesserung des AQLQ-Gesamtscores von Studienbeginn zu Woche 52 aufwiesen. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,65-mal höher (OR = 1,6488; 95 %-KI [0,8087; 3,3614]; p = 0,1689). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung unter SoC + Reslizumab im AQLQ zu erfahren, war um 18 % höher als unter SoC+ Placebo (RR = 1,1802; 95 %-KI [0,9298; 1,4981]; p = 0,1733). Es zeigte sich demnach kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.

Von Studienbeginn über 52 Wochen zeigten 41 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 54 Patienten (68 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war

unter SoC + Reslizumab 1,80-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,7960; 95 %-KI [0,9065; 3,5584]; p = 0,0932). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 23 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,2304; 95 %-KI [0,9627; 1,5725]; p = 0,0976).

Zu Studienende hingegen zeigten 44 Patienten (58 %) unter SoC + Placebo und 54 Patienten (68 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des AQLQ-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 1,51-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 1,5062; 95 %-KI [0,7559; 3,30013]; p = 0,2443). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 15 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,1465; 95 %-KI [0,9092; 1,4458]; p = 0,2479). Zwischen den Behandlungsarmen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Studie C38072/3083

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Im Studienarm SoC + Placebo wiesen von Studienbeginn zu Woche 52 33 Patienten (48 %) eine klinisch relevante Änderung des Gesamtscores auf, im Gegensatz zu SoC + Reslizumab mit 41 Patienten (69 %). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant und zeigte eine 3,88-fach höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ unter SoC + Reslizumab zu erfahren (OR = 3,8826; 95 %-KI [1,5493; 9,7297]; p = 0,0038). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Veränderung des AQLQ unter SoC + Reslizumab zu erfahren, war signifikant um 47 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,4706; 95 %-KI [1,1386; 1,8995]; p = 0,0031).

Von Studienbeginn über 52 Wochen zeigten 37 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 42 Patienten (71 %) unter SoC + Reslizumab eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 2,44-mal signifikant höher als unter SoC + Placebo (OR = 2,4449; 95 %-KI [1,1069; 5,4004]; p = 0,0014). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 34 % signifikant höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,3415; 95 %-KI [1,0369; 1,7356]; p = 0,0254).

Zu Studienende hingegen zeigten 37 Patienten (54 %) unter SoC + Placebo und 43 Patienten (73 %) unter SoC + Reslizumab eine Verbesserung des AQLQ-Gesamtscores. Die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 2,71-mal höher als unter SoC + Placebo (OR = 2,7117; 95 %-KI [1,2105; 6,0746]; p = 0,0153). Die Responder-Ratio, eine klinisch relevante Verbesserung des AQLQ zu erfahren, war unter SoC + Reslizumab 37 % höher als unter SoC + Placebo (RR = 1,3735; 95 %-KI [1,0660; 1,7696]; p = 0,0141). Zwischen den Behandlungsarmen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52

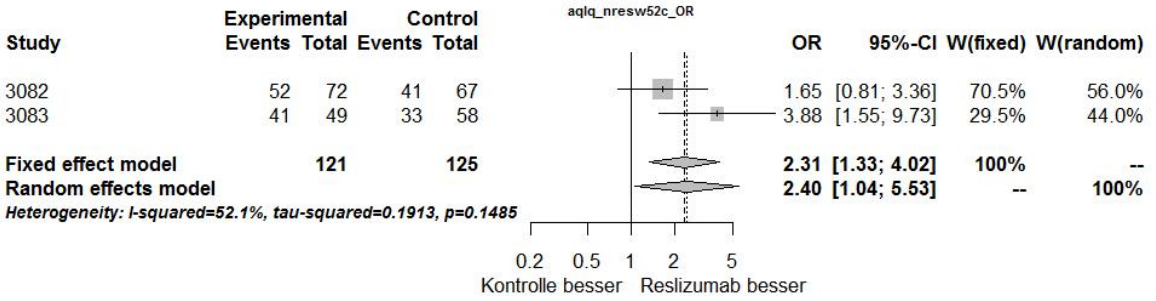


Abbildung 4-69: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

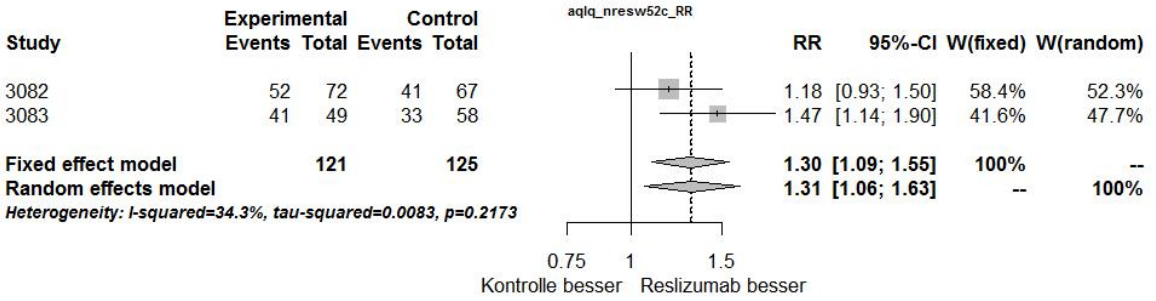


Abbildung 4-70: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „AQLQ-Responder“

Der Heterogenitätstest lieferte für den Effektschätzer OR einen p-Wert kleiner als 0,2 und damit einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-69 und Abbildung 4-70). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 52,1 %). Für Responderanalysen des AQLQ für OR wurde der Gesamteffekt der Meta-Analyse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Effektschätzer „RR“ ergab sich mit einem p-Wert größer 0,2 Homogenität. Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach für das RR sinnvoll.

Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine um 31 % signifikant höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität als unter SoC + Placebo (RR = 1,3108; 95 %-KI [1,0566; 1,6261]; p = 0,0139).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „AQLQ-Responder“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-69 und Abbildung 4-70). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen

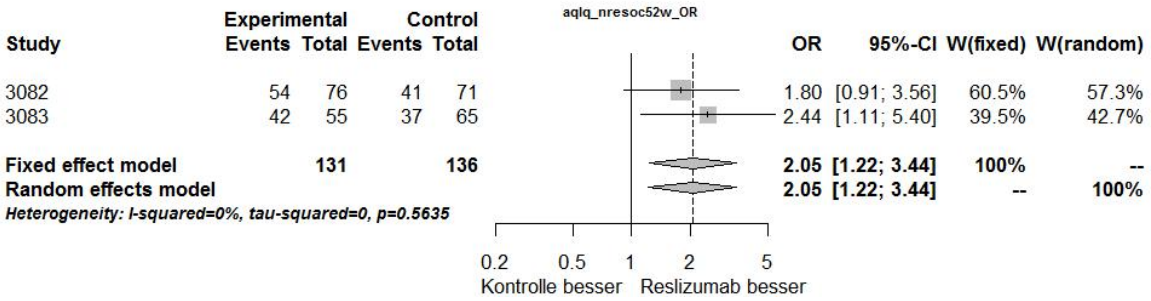


Abbildung 4-71: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

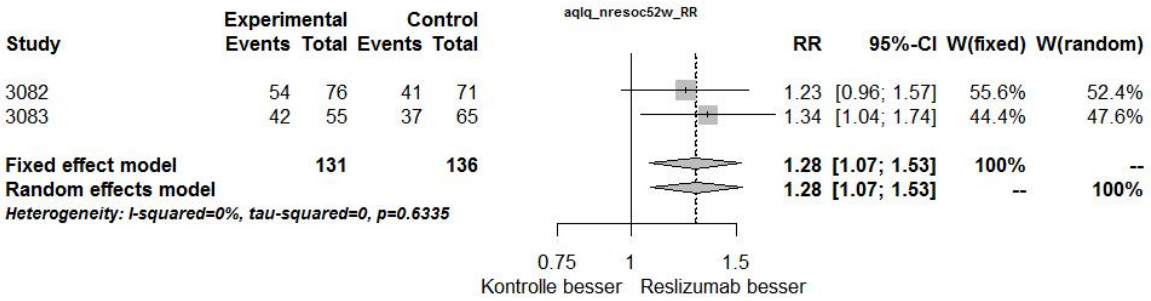


Abbildung 4-72: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-71 und Abbildung 4-72). Dies wurde durch die I^2-Statistik

unterstützt (I^2 = 0 %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Auswertungen zur Lebensqualität anhand des AQLQ zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine signifikant um 28 % höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,2821; 95 %-KI [1,0734; 1,5313]; p = 0,0061).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-71 und Abbildung 4-72). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende

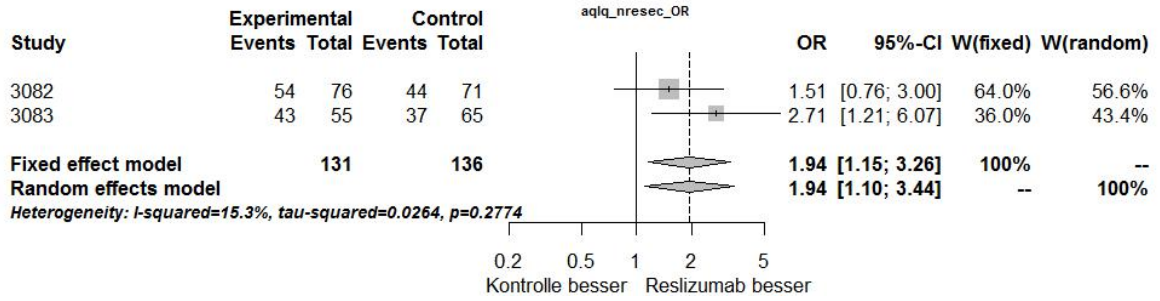


Abbildung 4-73: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

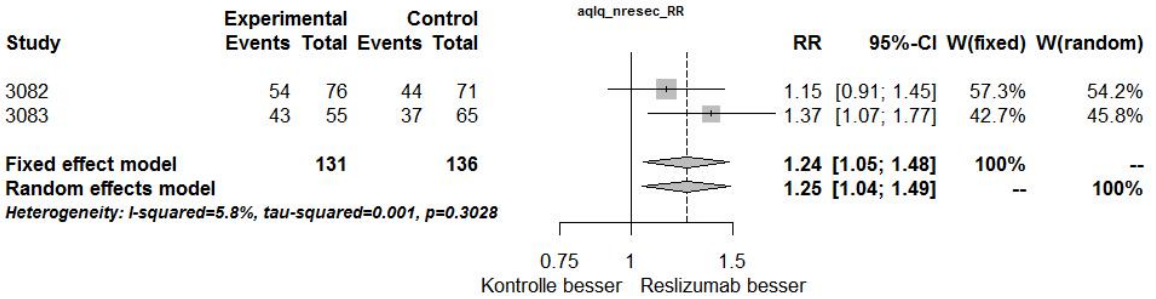


Abbildung 4-74: Meta-Analyse zu „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-73 und Abbildung 4-74). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 = 0 %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Die Auswertungen zur Lebensqualität anhand des AQLQ zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten unter SoC + Reslizumab. Patienten dieser Gruppe hatten eine signifikant um 28 % höhere Responder-Ratio für eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik als unter SoC + Placebo (RR = 1,2455; 95 %-KI [1,0441; 1,4857]; p = 0,0147).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-73 und Abbildung 4-74). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.13 Anzahl der Bluteosinophilen – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunktes „Anzahl der Bluteosinophilen“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Die Anzahl der Bluteosinophilen wurde mittels Differenzialblutbild bestimmt. Die Anzahl der Bluteosinophilen wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Die Anzahl der Bluteosinophilen wurde über die gesamte Studiendauer bewertet. Es werden dargestellt: 1. die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52, 2. die Veränderung über 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und 3. die Veränderung zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung, ohne Nachbeobachtungsphase) Statistische Auswertung Die statistische Auswertung basiert auf einem MMRM mit folgenden fixen Effekten: Behandlungsgruppe, Studie, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und des Studienbesuchs und OCS-Anwendung zu Studienbeginn. Als zufällige Effekte wurden der Wert zu Studienbeginn und der Patient herangezogen. Für wiederholte Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen. Die Endpunktanalyse basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant

durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten, deren Asthma durch erhöhte Eosinophilenwerte in Blut und Sputum gekennzeichnet ist, zeigen häufig eine ausgeprägte, schwer zu kontrollierende Symptomatik mit häufigen Exazerbationen [22-24], die mit einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergehen [5]. Die Verwendung von Bluteosinophilen kann eine individualisierte Behandlung und das Management von Asthma erleichtern [25].

Die Rücklaufquote der Ergebnisse des Differentialblutes war mit > 80 % pro Behandlungsgruppe ausreichend. Sie betrug mind. 83 % unter SoC + Placebo und SoC + Reslizumab.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Veränderung der Bluteosinophilenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Durchschnittliche Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) zu Studienbeginn		
n (%)	76 (100)	80 (100)
MW	0,706	0,770
SD	0,8234	1,1665
SE	0,0944	0,1304
Median	0,500	0,500
Min; Max	0,100; 6,200	0,100; 9,700
Durchschnittliche Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) zu Woche 52		
n (%)	66 (87)	71 (89)
MW	0,494	0,063
SD	0,3577	0,0945
SE	0,0440	0,0112
Median	0,400	0,100
Min; Max	0,000; 1,700	0,000; 0,700
Durchschnittliche Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) zu Studienende[2]		
n (%)	75 (95)	80 (100)
MW	0,501	0,093
SD	0,3555	0,2980
SE	0,0410	0,0333
Median	0,400	0,100
Min; Max	0,000; 1,700	0,000; 2,600

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	66 (87)	71 (89)
MW	-0,229	-0,660
SD	0,9609	1,1583
SE	0,1183	0,1375
Median	-0,100	-0,400
Min; Max	-5,900; 1,300	-9,600; 0,100
LS MW	-0,253	-0,660
SE des LS MW	0,0422	0,0414
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,406	
SE der Differenz	0,0543	
95 %-KI	-0,514; -0,298	
p-Wert	< 0,0001	
Gesamtveränderung der durchschnittlichen Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
LS MW	-0,224	-0,674
SE des LS MW	0,0310	0,0307
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,450	
SE der Differenz	0,0370	
95 %-KI	-0,523; -0,377	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) von Studienbeginn zu Studienende[2, 3]		
n (%)	75 (99)	80 (100)
MW	-0,195	-0,677
SD	0,9193	1,1247
SE	0,1062	0,1257
Median	-0,100	-0,482
Min; Max	-5,900; 1,300	-9,600; 0,100
LS MW	-0,229	-0,652
SE des LS MW	0,0469	0,0473

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,424	
SE der Differenz	0,0527	
95 %-KI	-0,528; -0,319	
p-Wert	< 0,0001	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Durchschnittliche Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) zu Studienbeginn		
n (%)	69 (100)	59 (100)
MW	0,748	0,662
SD	0,5897	0,4236
SE	0,0710	0,0551
Median	0,600	0,600
Min; Max	0,100; 3,400	0,100; 2,200
Durchschnittliche Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) zu Woche 52		
n (%)	58 (84)	49 (83)
MW	0,609	0,049
SD	0,5936	0,0739
SE	0,0779	0,0106
Median	0,500	0,000
Min; Max	0,000; 4,100	0,000; 0,400
Durchschnittliche Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) zu Studienende[2]		
n (%)	67 (97)	59 (100)
MW	0,606	0,047
SD	0,5627	0,0704
SE	0,0687	0,0092
Median	0,500	0,000
Min; Max	0,000; 4,100	0,000; 0,400
Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) von Studienbeginn zu Woche 52		
n (%)	58 (84)	49 (83)
MW	-0,157	-0,625
SD	0,8754	0,4296
SE	0,1149	0,0614
Median	-0,100	-0,500
Min; Max	-3,200; 3,900	-2,100; -0,100
LS MW	-0,131	-0,681
SE des LS MW	0,0739	0,0769

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,550	
SE der Differenz	0,0872	
95 %-KI	-0,722; -0,377	
p-Wert	< 0,0001	
Gesamtveränderung der durchschnittlichen Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) von Studienbeginn über 52 Wochen[1]		
n (%)	67 (97)	59 (100)
LS MW	-0,106	-0,677
SE des LS MW	0,0537	0,0539
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,571	
SE der Differenz	0,0452	
95 %-KI	-0,660; -0,482	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Bluteosinophilen (10^9/L) von Studienbeginn zu Studienende[2, 3]		
n (%)	67 (97)	59 (100)
MW	-0,143	-0,614
SD	0,8226	0,4209
SE	0,1005	0,0548
Median	-0,100	-0,500
Min; Max	-3,200; 3,900	-2,100; 0,000
LS MW	-0,121	-0,679
SE des LS MW	0,0964	0,0968
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Differenz der LS MW	-0,558	
SE der Differenz	0,0750	
95 %-KI	-0,707; -0,410	
p-Wert	< 0,0001	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Die Daten dieser Analyse umfassen alle 52 Wochen

[2] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

[3] Die Veränderung während der Nachbeobachtung wurde nicht berücksichtigt.

ACQ = Asthma Control Questionnaire, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ergebnis für Bluteosinophile, MW = Mittelwert, SD = standard deviation (Standardabweichung), SE = standard error (Standardfehler), Min = Minimum, Max = Maximum, LS = least squares,

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma Quelle: Analyse mITT [30]		

Studie C38072/3082

Die Bewertung der Anzahl an Bluteosinophilen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für Woche 52, über 52 Wochen und zum Studienende dargestellt und zeigte, dass die Veränderung zu Woche 52 bei -0,406 (95 %-KI [-0,514; -0,298]; p < 0,0001) lag (Tabelle 4-56). Dies entsprach einem signifikanten Unterschied in der Änderung der Bluteosinophilenzahl zugunsten von SoC + Reslizumab. Betrachtet man die Ergebnisse von Studienbeginn über 52 Wochen bestätigte sich dieses Ergebnis mit einer Differenz der LS MW von -0,450 (95 %-KI [-0,523; -0,377]; p < 0,0001). Zu Studienende lag für Patienten unter SoC + Reslizumab ein signifikanter Behandlungsunterschied von -0,424 (95 %-KI [-0,528; -0,319]; p < 0,0001) vor. Es wurde demzufolge eine signifikant stärkere Reduktion der Eosinophilen im Blut durch SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo beobachtet.

Studie C38072/3083

Die Ergebnisse Studie C38072/3083 bestätigte die erzielten Ergebnisse aus C38072/3082. Die Bewertung der Anzahl an Bluteosinophilen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für Woche 52, über 52 Wochen und zum Studienende dargestellt und zeigte, dass die Veränderung zu Woche 52 bei -0,550 (95 %-KI [-0,722; -0,377]; p < 0,0001) lag. Dies entsprach einer signifikanten Änderung der Bluteosinophilenzahl zugunsten von SoC + Reslizumab. Betrachtet man die Ergebnisse von Studienbeginn über 52 Wochen bestätigte sich dieses Ergebnis mit einer Differenz der LS MW von -0,571 (95 %-KI [-0,660; -0,482]; p < 0,0001). Zu Studienende lag für Patienten unter SoC + Reslizumab ein signifikanter Behandlungsunterschied von -0,558 (95 %-KI [-0,707; -0,410]; p < 0,0001) vor. Es wurde demzufolge ebenfalls eine signifikant stärkere Reduktion der Eosinophilen im Blut durch SoC + Reslizumab im Studienzeitraum im Vergleich zu SoC + Placebo beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Woche 52

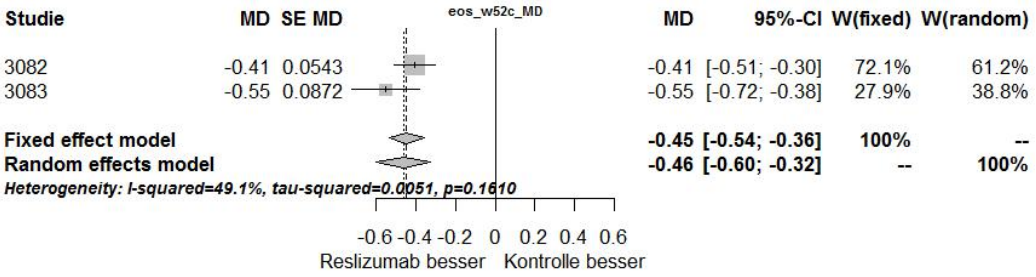


Abbildung 4-75: Meta-Analyse für „Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn über 52 Wochen

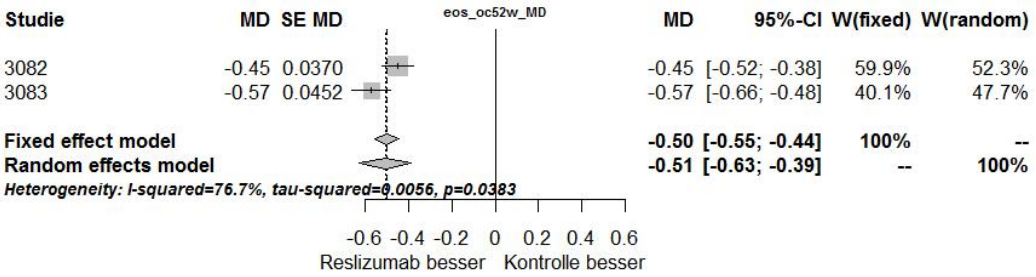


Abbildung 4-76: Meta-Analyse für „Gesamtveränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Studienende

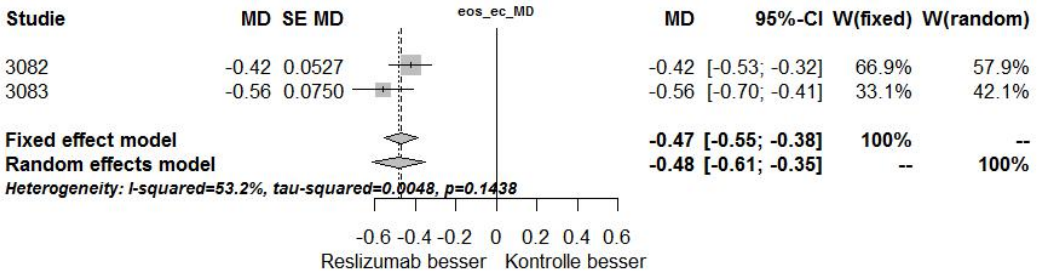


Abbildung 4-77: Meta-Analyse für „Veränderung der Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert kleiner als 0,2 bei allen Endpunktkategorien einen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-75 bis Abbildung 4-77). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt (I^2 > 50 %). Die Effekte sind aber als deutlich gleichgerichtet zu interpretieren (beide Studien zeigten signifikante Unterschiede zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo). Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Bluteosinophilenzahl von Studienbeginn zu Woche 52 war statistisch signifikant zugunsten SoC + Reslizumab verändert (Differenz der LS MW = -0,4618; 95 %-KI [-0,5994; -0,3243]; p < 0,0001). Der Behandlungsunterschied über 52 Wochen war ebenfalls statistisch signifikant unter SoC + Reslizumab verändert. Die Differenz des LS MW betrug -0,5077 (95 %-KI [-0,6262; -0,3893]; p < 0,0001). Zu Studienende wurde ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von SoC + Reslizumab von -0,4804 (95 %-KI [-0,6100; -0,3507]; p < 0,0001) gemessen. Die Behandlung mit SoC + Reslizumab führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Bluteosinophilen im Vergleich zu SoC + Placebo.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-75 bis Abbildung 4-77). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse (UEs) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunktes „UEs“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, welches während der klinischen Studie auftritt oder sich verschlechtert. Es muss nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE kann demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftritt oder sich verschlechtert, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden kann. Demnach schließen UEs Folgendes mit ein: • Zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen • Körperliche Verletzungen • Ereignisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit einer Begleitmedikation auftreten • Signifikante Verschlechterung der Erkrankung (Veränderung der Art, Schwere oder Häufigkeit) oder anderer vorab bestehender Beschwerden innerhalb der Studie (Beschwerden, die als vorab bestehend dokumentiert wurden und welche intermittierend sind [z. B. Kopfschmerzen] sollten als UE erfasst werden) • Arzneimittelwechselwirkungen • Ereignisse, die während der diagnostischen Beurteilung oder der Wash-out-Phase stattfinden • Abweichungen von diagnostischen Tests oder Labortests, die nach dem Beginn der Studie auftreten (z. B.: nach dem Screening und einmaliger Wiederholung des Tests) und zum Therapieabbruch des Patienten führen, eine medizinische Behandlung oder weitere diagnostische Aufarbeitung erfordern sowie jene, die durch den Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft werden. Abweichende Labortests bei Screening, die dazu führen, dass der Patient nicht randomisiert werden oder er die Studienmedikation nicht erhalten kann, gelten nicht als UE. Diese werden jedoch erfasst, um die Daten derjenigen Patienten zu überwachen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen. Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des Studienzeitraums, welcher als Zeitspanne zwischen der Unterschrift auf der schriftlichen Einwilligungserklärung bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase definiert war. Sie wurden unabhängig von der Schwere oder dem beurteilten Zusammenhang mit der Studienmedikation anhand der Case Report Form (CRF) dokumentiert. Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) klassifiziert. Eine Asthmaverschlechterung wurde nicht als UE gewertet. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE		
n (%)	67 (88,1)	64 (80,0)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5373 0,2216; 1,3027 0,1692	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,9075 0,7912; 1,0408 0,1651	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0816 -0,1954; 0,0323 0,1602	
Anzahl der Patienten mit milden UEs		
n (%)	19 (25,0)	24 (30,0)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,2857 0,6347; 2,6044 0,4853	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,2000 0,7181; 2,0054 0,4865	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0500 -0,0899; 0,1899 0,4835	
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs		
n (%)	41 (53,9)	33 (41,2)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5994 0,3180; 1,1296 0,1134	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7646 0,5475; 1,0678 0,1153	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1270 -0,2825; 0,0286 0,1096	
Anzahl der Patienten mit schweren UEs		
n (%)	7 (9,2)	7 (8,7)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,9452 0,3152; 2,8343 0,9199	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,9500 0,3497; 2,5811 0,9199	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0046 -0,0944; 0,0852 0,9199	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE		
n (%)	54 (78,2)	44 (74,5)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,8148 0,3593; 1,8481 0,6240	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,9529 0,7848; 1,1570 0,6262	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0368 -0,1846; 0,1109 0,6249	
Anzahl der Patienten mit milden UEs		
n (%)	15 (21,7)	20 (33,8)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,8462 0,8412; 4,0517 0,1263	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,5593 0,8799; 2,7633 0,1281	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,1216 -0,0335; 0,2767 0,1244	
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs		
n (%)	32 (46,3)	20 (33,8)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5929 0,2894; 1,2148 0,1532	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7309 0,4720; 1,1320 0,1602	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1248 -0,2934; 0,0438 0,1469	
Anzahl der Patienten mit schweren UEs		
n (%)	7 (10,1)	4 (6,7)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6442 0,1789; 2,3192 0,5010	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6683 0,2057; 2,1712 0,5026	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0337 -0,1295; 0,0622 0,4914	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Falls ein Patient ein UE mehr als einmal berichtete, wurde hier der höchste Schweregrad dargestellt. Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

Definition UEs:

Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten

Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten

Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten durchzuführen

Wenn ein Patient mehr als einmal ein unerwünschtes Ereignis berichtete, wurde der größte Schweregrad für dieses UE berichtet. Die Patienten werden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie),

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma Quelle: Analyse mITT [30]		

In beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 fand die Auswertung des Endpunktes „UEs“ anhand der mITT-Population statt.

Studie C38072/3082

Ein unerwünschtes Ereignis trat in den Behandlungsgruppen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab bei 88,1 % bzw. 80,0 % der Patienten auf (Tabelle 4-59). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 0,9075; 95 %-KI [0,7912; 1,0408]; p = 0,1651).

Studie C38072/3083

Es bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Placebo (78,2 %) und SoC + Reslizumab (74,5 %) bei dem Auftreten unerwünschter Ereignisse (RR = 0,9529; 95 %-KI [0,7848; 1,1570]; p = 0,6262).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

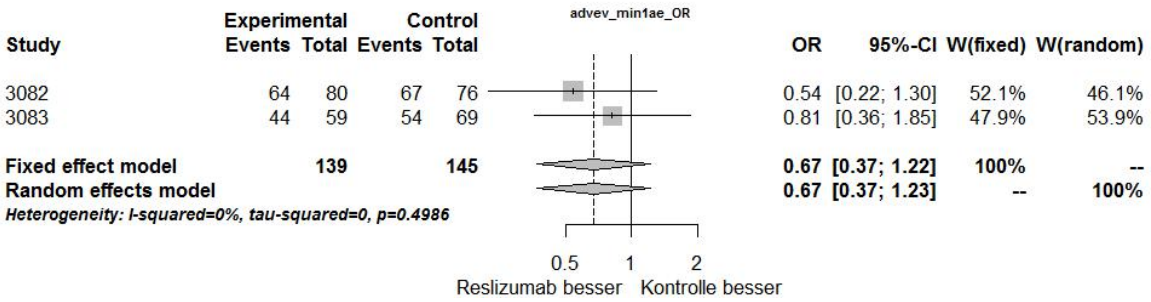


Abbildung 4-78: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

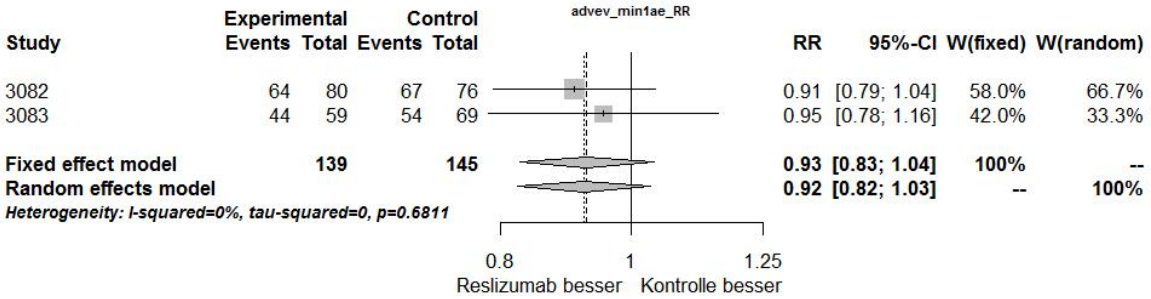


Abbildung 4-79: Meta-Analyse für „Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „UEs“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-78 und Abbildung 4-79). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt. Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse ist demnach sinnvoll.

In der Meta-Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab ein vergleichbares Risiko für ein UE (RR = 0,9223; 95 %-KI [0,8246; 1,0316]; p = 0,1571).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „UEs“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-78 und Abbildung 4-79). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

Im Folgenden werden UEs gemäß Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „UEs gemäß Systemorganklassen (MedDRA, ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	1 (1,3)	4 (5,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,9474 0,4311; 36,1434 0,2243	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	3,8000 0,4344; 33,2396 0,2276	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0368 -0,0174; 0,0910 0,1827	
Herzerkrankungen, n (%)	5 (6,5)	6 (7,5)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,1514 0,3363; 3,9418 0,8224	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1400 0,3629; 3,5808 0,8225	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0092 -0,0710; 0,0894 0,8220	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	2 (2,6)	3 (3,7)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,4416 0,2342; 8,8745 0,6933	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4250 0,2448; 8,2949 0,6935	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0112 -0,0438; 0,0662 0,6904	

Augenerkrankungen, n (%)	3 (3,9)	2 (2,5)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6239 0,1013; 3,8411 0,6110	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6333 0,1088; 3,6866 0,6113	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0145 -0,0700; 0,0411 0,6096	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	14 (18,4)	13 (16,2)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,8593 0,3746; 1,9710 0,7203	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,8821 0,4440; 1,7527 0,7203	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0217 -0,1406; 0,0972 0,7204	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	16 (21,0)	7 (8,7)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3596 0,1388; 0,9313 0,0351	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,4156 0,1811; 0,9540 0,0383	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1230 -0,2336; -0,0124 0,0293	
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	3 (3,9)	0 (0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,1304 0,0066; 2,5681 0,1804	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,1358 0,0071; 2,5863 0,1842	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0393 -0,0888; 0,0103 0,1203	

Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	3 (3,9)	0 (0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,1304 0,0066; 2,5681 0,1804	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,1358 0,0071; 2,5863 0,1842	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0393 -0,0888; 0,0103 0,1203	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	51 (67,1)	51 (63,7)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,8621 0,4452; 1,6694 0,6598	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,9500 0,7562; 1,1935 0,6596	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0336 -0,1827; 0,1156 0,6593	
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	6 (7,8)	9 (11,2)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,4789 0,5000; 4,3744 0,4795	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4250 0,5326; 3,8126 0,4806	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0336 -0,0585; 0,1256 0,4749	
Untersuchungen, n (%)	11 (14,4)	8 (10,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6566 0,2488; 1,7329 0,3955	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6909 0,2939; 1,6244 0,3966	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0447 -0,1476; 0,0581 0,3939	

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	3 (3,9)	3 (3,7)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,9481 0,1854; 4,8487 0,9489	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,9500 0,1978; 4,5628 0,9489	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0020 -0,0624; 0,0584 0,9489	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	14 (18,4)	12 (15,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,7815 0,3359; 1,8182 0,5672	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,8143 0,4026; 1,6468 0,5675	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0342 -0,1513; 0,0829 0,5670	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) , n (%)	2 (2,6)	2 (2,5)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,9487 0,1303; 6,9102 0,9586	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,9500 0,1372; 6,5758 0,9586	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0013 -0,0510; 0,0483 0,9586	
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	19 (25,0)	8 (10,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3333 0,1360; 0,8167 0,0163	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,4000 0,1863; 0,8588 0,0188	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1500 -0,2675; -0,0325 0,0123	

Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	2 (2,6)	4 (5,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,9474 0,3462; 10,9551 0,4495	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,9000 0,3583; 10,0742 0,4508	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0237 -0,0361; 0,0835 0,4376	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	3 (3,9)	1 (1,2)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3080 0,0313; 3,0279 0,3125	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,3167 0,0337; 2,9785 0,3146	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0270 -0,0771; 0,0231 0,2912	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	1 (1,3)	0 (0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3126 0,0125; 7,7936 0,4786	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,3169 0,0131; 7,6612 0,4795	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0133 -0,0486; 0,0220 0,4596	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	22 (28,9)	20 (25,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,8182 0,4029; 1,6616 0,5788	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,8636 0,5146; 1,4495 0,5790	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0395 -0,1788; 0,0998 0,5786	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	9 (11,8)	13 (16,2)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,4444 0,5786; 3,6061 0,4308	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,3722 0,6229; 3,0229 0,4323	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0441 -0,0646; 0,1528 0,4267	
Gefäßerkrankungen, n (%)	2 (2,6)	3 (3,7)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,4416 0,2342; 8,8745 0,6933	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4250 0,2448; 8,2949 0,6935	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0112 -0,0438; 0,0662 0,6904	
Studie C38072/3083		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	1 (1,4)	2 (3,3)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,3860 0,2109; 26,9982 0,4824	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	2,3390 0,2175; 25,1517 0,4832	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0194 -0,0347; 0,0735 0,4821	
Herzerkrankungen, n (%)	5 (7,2)	3 (5,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6857 0,1568; 2,9992 0,6163	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7017 0,1750; 2,8131 0,6170	

Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0216 -0,1046; 0,0614 0,6096	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	0 (0)	1 (1,6)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,5641 0,1425; 89,1586 0,4391	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	3,5000 0,1453; 84,3353 0,4403	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0179 -0,0263; 0,0620 0,4280	
Augenerkrankungen, n (%)	1 (1,4)	2 (3,3)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,3860 0,2109; 26,9982 0,4824	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	2,3390 0,2175; 25,1517 0,4832	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0194 -0,0347; 0,0735 0,4821	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	8 (11,5)	7 (11,8)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,0264 0,3487; 3,0218 0,9622	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,0233 0,3946; 2,6539 0,9622	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0027 -0,1092; 0,1146 0,9622	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	10 (14,4)	6 (10,1)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,6679 0,2273; 1,9628 0,4631	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7017 0,2712; 1,8155 0,4651	

Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0432 -0,1566; 0,0701 0,4547	
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	1 (1,4)	3 (5,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,6429 0,3686; 35,9976 0,2687	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	3,5085 0,3749; 32,8368 0,2713	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0364 -0,0264; 0,0991 0,2562	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	41 (59,4)	27 (45,7)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5762 0,2855; 1,1630 0,1239	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,7702 0,5485; 1,0814 0,1315	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,1366 -0,3086; 0,0354 0,1196	
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	5 (7,2)	2 (3,3)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,4491 0,0839; 2,4056 0,3499	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,4678 0,0942; 2,3230 0,3528	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0386 -0,1152; 0,0381 0,3240	
Untersuchungen, n (%)	6 (8,6)	3 (5,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5625 0,1344; 2,3550 0,4310	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,5847 0,1529; 2,2368 0,4331	

Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0361 -0,1231; 0,0509 0,4157	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	3 (4,3)	1 (1,6)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3793 0,0384; 3,7477 0,4068	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,3898 0,0417; 3,6485 0,4090	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0265 -0,0848; 0,0318 0,3726	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	5 (7,2)	9 (15,2)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	2,3040 0,7265; 7,3066 0,1564	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	2,1051 0,7466; 5,9351 0,1593	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0801 -0,0302; 0,1903 0,1546	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) , n (%)	0 (0)	1 (1,6)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	3,5641 0,1425; 89,1586 0,4391	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	3,5000 0,1453; 84,3353 0,4403	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0179 -0,0263; 0,0620 0,4280	
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	8 (11,5)	10 (16,9)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,5561 0,5708; 4,2421 0,3875	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,4619 0,6172; 3,4626 0,3881	

Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0535 -0,0684; 0,1755 0,3894	
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	2 (2,8)	1 (1,6)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5776 0,0510; 6,5352 0,6574	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,5847 0,0544; 6,2879 0,6579	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0120 -0,0635; 0,0395 0,6469	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	1 (1,4)	0 (0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3838 0,0153; 9,5994 0,5598	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,3889 0,0161; 9,3706 0,5607	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0131 -0,0541; 0,0279 0,5312	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	4 (5,7)	1 (1,6)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,2802 0,0304; 2,5790 0,2612	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,2924 0,0336; 2,5444 0,2653	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0410 -0,1053; 0,0232 0,2106	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	16 (23,1)	9 (15,2)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5963 0,2416; 1,4716 0,2620	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,6578 0,3142; 1,3774 0,2667	

Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0793 -0,2147; 0,0561 0,2508	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	10 (14,4)	5 (8,4)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,5463 0,1756; 1,7000 0,2966	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,5847 0,2118; 1,6147 0,3005	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0602 -0,1695; 0,0491 0,2806	
Gefäßerkrankungen, n (%)	4 (5,7)	3 (5,0)
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,8705 0,1868; 4,0568 0,8598	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,8771 0,2045; 3,7620 0,8599	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0071 -0,0858; 0,0715 0,8591	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Falls ein Patient ein UE mehr als einmal berichtete, wird hier der höchste Schweregrad dargestellt. Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

UE = unerwünschtes Ereignis, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Im Folgenden werden die UEs gemäß Systemorganklasse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erläutert (Tabelle 4-60).

Studie C38072/3082

Es konnten signifikant mehr UEs der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei Patienten unter SoC + Placebo (21,0 %) als unter SoC + Reslizumab (8,7 %) beobachtet werden (RR: 0,4156; 95 %-KI [0,1811; 0,9540];

p = 0,0383). Patienten hatten demnach ein signifikant geringeres Risiko unter SoC + Reslizumab ein UE dieser Klasse zu erleiden.

Es konnten ebenfalls signifikant mehr UEs der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ bei Patienten unter SoC + Placebo (25,0 %) als unter SoC + Reslizumab (10,0 %) beobachtet werden (RR: 0,4000; 95 %-KI [0,1863; 0,8588]; p = 0,0188). Patienten hatten demnach ein signifikant geringeres Risiko unter SoC + Reslizumab ein UE dieser Klasse zu erleiden.

Studie C38072/3083

Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse für „UEs gemäß Systemorganklasse“ durchgeführt.

4.3.1.3.1.15 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe 4.3.1.3.1.14) erfolgten. Statistische Auswertung Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	**SoC + Reslizumab**
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte		
n (%)	4 (5,2)	2 (2,5)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,4615 0,0820; 2,5965 0,3803	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,4750 0,0896; 2,5185 0,3817	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	-0,0276 -0,0884; 0,0331 0,3727	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte		
n (%)	3 (4,3)	3 (5,0)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	1,1786 0,2287; 6,0725 0,8443	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	1,1695 0,2552; 5,5773 0,8443	
Absolute Risikoreduktion 95 %-KI p-Wert	0,0074 -0,0665; 0,0812 0,8450	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UEs, welche zu Therapieabbruch führte, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Studie C38072/3082

In Studie C38072/3082 brachen 5,2 % der Patienten in der SoC + Placebo-Gruppe und 2,5 % der Patienten in der SoC + Reslizumab-Gruppe die Therapie aufgrund von UEs ab (Tabelle 4-63). Das relative Risiko lag bei 0,4750 (95 %-KI [0,0896; 2,5185]; p = 0,3817). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war demnach nicht statistisch signifikant.

Studie C38072/3083

In Studie C38072/3083 brachen 5,0 % der Patienten in der SoC + Placebo-Gruppe und 4,3 % der Patienten in der SoC + Reslizumab-Gruppe die Therapie aufgrund von UEs ab. Das relative Risiko lag bei 1,1695 (95 %-KI [0,2552; 5,5773]; p = 0,8443). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war demnach ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

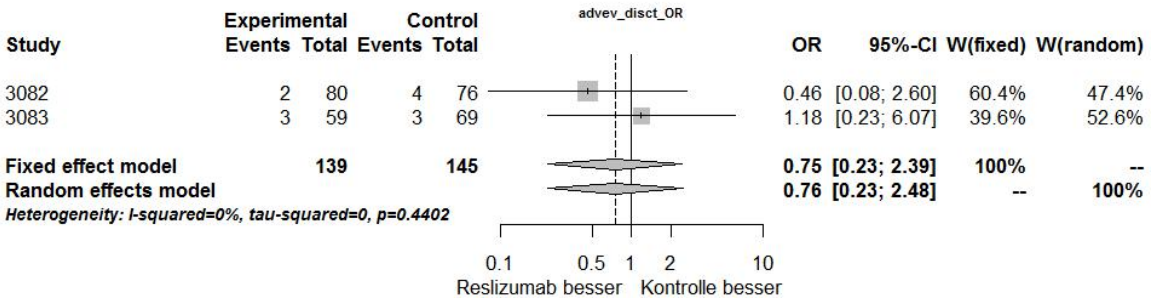


Abbildung 4-80: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

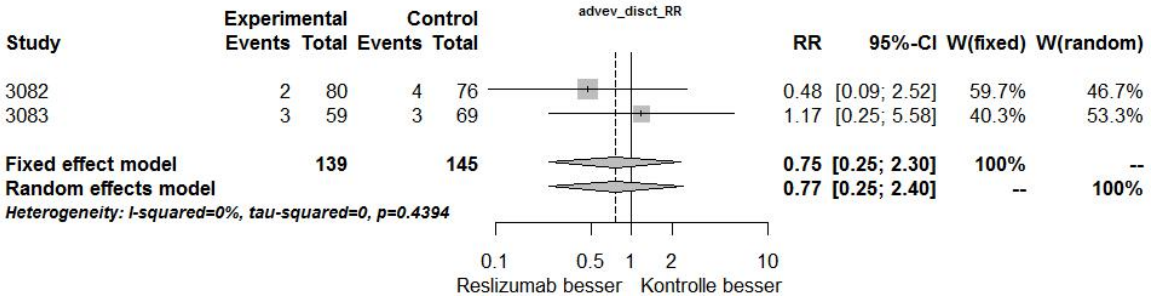


Abbildung 4-81: Meta-Analyse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-80 und Abbildung 4-81). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt. Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

In der Meta-Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UEs“ (RR = 0,7677; 95 %-KI [0,2455; 2,4008] p = 0,6495). Insgesamt konnten sehr wenige Therapieabbrüche beobachtet werden.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-80 und Abbildung 4-81). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.1.16 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“

Studie	Operationalisierung
C38072/3082	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Es wurde die Anzahl und der Anteil von SUEs in der Studie erfasst. Für SUEs muss zusätzlich das Übermittlungsdokument ausgefüllt und das SUE unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden an TEVA) gemeldet werden. Jegliches SUE, welches nach der Nachbeobachtung auftritt, muss hinsichtlich des Zusammenhangs zur Studienmedikation oder der Teilnahme des Patienten an der Studie untersucht werden. Eine Asthmaverschlechterung wurde nicht als SUE gewertet. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden die OR, das RR und die ARR berechnet. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet.
C38072/3083	wie Studie C38072/3082

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C38072/3082	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
C38072/3083	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesamte Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Studie C38072/3082		
N	**76**	**80**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE		
n (%)	12 (15,7)	5 (6,2)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio 95 %-KI p-Wert	0,3556 0,1189; 1,0631 0,0643	
Relatives Risiko 95 %-KI p-Wert	0,3958 0,1464; 1,0705 0,0679	

	SoC + Placebo	SoC + Reslizumab
Absolute Risikoreduktion	-0,0954	
95 %-KI	-0,1930; 0,0023	
p-Wert	0,0555	
Studie C38072/3083		
N	**69**	**59**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE		
n (%)	7 (10,1)	6 (10,1)
SoC + Reslizumab vs. SoC + Placebo		
Odds Ratio	1,0027	
95 %-KI	0,3174; 3,1681	
p-Wert	0,9963	
Relatives Risiko	1,0024	
95 %-KI	0,3566; 2,8179	
p-Wert	0,9963	
Absolute Risikoreduktion	0,0002	
95 %-KI	-0,1047; 0,1052	
p-Wert	0,9963	

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RCT = randomized controlled trial (randomisierte klinische Studie), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, KI = Konfidenzintervall, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Studie C38072/3082

Im Beobachtungszeitraum trat ein SUE in den Behandlungsgruppen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab bei 15,7 % bzw. 6,2 % der Patienten auf (Tabelle 4-66). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 0,3958; 95 %-KI [0,1464; 1,0705]; p = 0,0679).

Studie C38072/3083

Es bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Placebo (10,1 %) und SoC + Reslizumab (10,1 %) beim Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR = 1,0024; 95 %-KI [0,3566; 2,8179]; p = 0,9963) (Tabelle 4-66).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

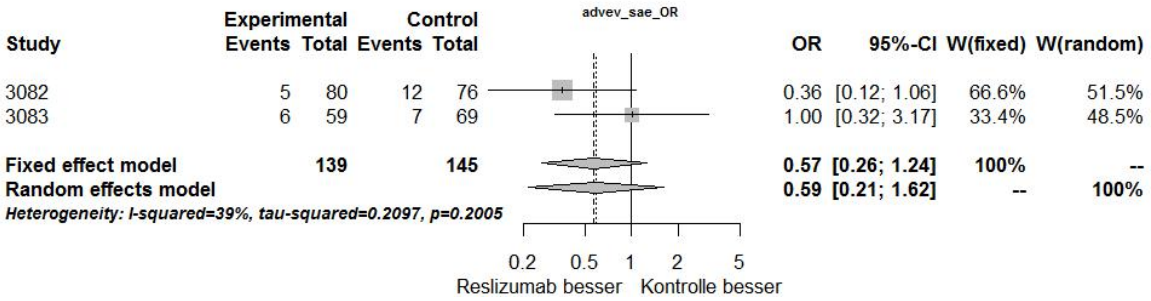


Abbildung 4-82: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

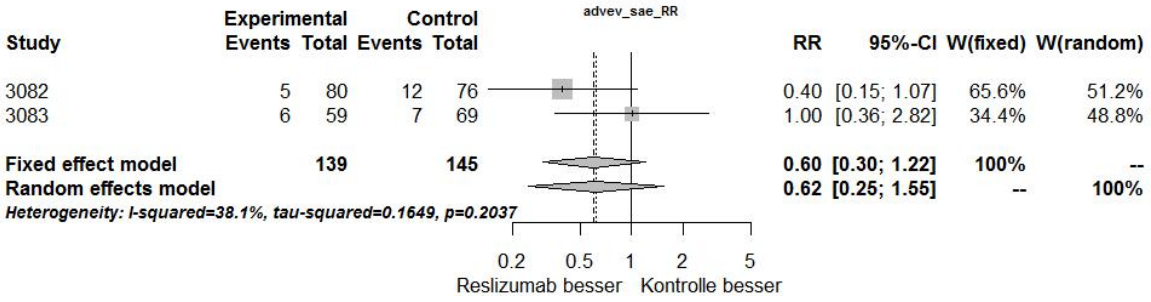


Abbildung 4-83: Meta-Analyse für „Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (ohne Asthmaverschlechterung)“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Zusammenfassung der Meta-Analysen für den Endpunkt „SUEs“

Die Heterogenitätstests lieferten mit einem p-Wert größer als 0,2 für beide Effektschätzer OR und RR keinen Hinweis auf Heterogenität (Abbildung 4-82 und Abbildung 4-83). Dies wurde durch die I^2-Statistik unterstützt. Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

In der Meta-Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen SoC + Placebo und SoC + Reslizumab ein vergleichbar geringes Risiko für ein SUE (RR = 0,6231; 95 %-KI [0,2504; 1,5502]; p = 0,3090).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen von Meta-Analysen

Für den Endpunkt „SUEs“ ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-82 und Abbildung 4-83). Die Daten sind somit als robust anzusehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Um eine Effektmodifikation der beiden Stratifizierungsfaktoren:

1. Anwendung von OCS zu Studienbeginn (identisch mit „Schweregrad der Erkrankung“)

2. Geographische Region (USA, Europa und Andere)

beurteilen zu können, wurden a priori definierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Weitere nicht planmäßig vorgesehene Subgruppenanalysen wurden post hoc durchgeführt:

3. Geschlecht

4. Alter (18 – 64 Jahre versus ≥ 65 Jahre)

5. Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn (ja versus nein)

   Tiotropium besaß zum Zeitpunkt der Durchführung der beiden Studien keine Zulassung. Da jeweils 9 % der Patienten in beiden Studien Tiotropium bei Studieneinschluss erhielten, wurde eine mögliche Effektmodifikation durch die Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn untersucht.

6. Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn (ja versus nein)

Da die in den Studien angewendeten Leukotrienantagonisten Montelukast und Zileuton keine Zulassung für schweres Asthma in Deutschland besitzen, wurde eine mögliche Effektmodifikation untersucht.

7. Ethnie (Kaukasier versus Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner versus Asiaten versus Andere)

Zu 3., 4. und 7.: Diese Subgruppen wurden gemäß der vom G-BA genannten Vorgaben auf eine mögliche Effektmodifikation untersucht.

Ein Hinweis ($p < 0,2$) bzw. ein Beleg ($p < 0,05$) auf Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt. Lieferte der Interaktionstest einen p-Wert $\geq 0,2$ erfolgte keine Darstellung der Subgruppenergebnisse.

Bei Auftreten von Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

Im Rahmen der Analysen wurde nicht für das multiple Testen korrigiert. Die Frage der Anpassung des Signifikanzniveaus an die Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen wird in der Literatur kontrovers diskutiert (siehe IQWiG Methoden [27]). Es überwiegt die Meinung, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als explorativ anzusehen sind. Es sollten daher aus den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen keine Rückschlüsse auf die Signifikanz eines Behandlungseffektes in den Subgruppen gezogen werden.

4.3.1.3.2.1 Subgruppen – Mortalität

Da für den Endpunkt „Todesfälle“ keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde keine Subgruppen-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppen – Einzelstudien: Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,7797	0,0923	0,1487	0,2175	0,9479	0,0440	0,9906
C38072/3083	0,7392	0,0874	0,0703	0,9998	0,0479	0,0291	0,9853
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,7810	0,0927	0,1487	0,2176	0,9479	0,0443	0,9906
C38072/3083	0,7392	0,0875	0,0704	0,9998	0,0480	0,0291	0,9853
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,8265	0,1580	0,4169	0,8145	0,9921	0,1466	0,9999
C38072/3083	0,9921	0,3752	0,3337	0,9999	0,3206	0,0970	0,9999

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“

Subgruppe **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Schweregrad der Erkrankung[a]** **Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**Geographische Region[a]** **USA vs. Europa vs. Andere**	**Alter** **18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Geschlecht** **Weiblich vs. männlich**	**Ethnie** **Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,1051	0,0732	0,1201	0,0670	0,9693	0,5386	0,1567
C38072/3083	0,9279	0,0729	0,0983	0,2109	0,0955	0,9282	0,0238
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,1054	0,0743	0,1203	0,0716	0,9693	0,5388	0,1606
C38072/3083	0,9279	0,0730	0,0984	0,2112	0,0957	0,9282	0,0239
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,1408	0,0394	0,1181	0,1020	0,9921	0,6292	0,5517
C38072/3083	0,9913	0,2784	0,4626	0,8786	0,4682	0,9871	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,5407	0,3822	0,9366	0,1243	0,1250	0,0405	0,0662
C38072/3083	0,5146	0,1615	0,5028	0,0293	0,1118	0,0255	0,0433
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,5631	0,3862	0,9157	0,1536	0,1264	0,0460	0,0672
C38072/3083	0,5146	0,1621	0,5098	0,0295	0,1119	0,0255	0,0437
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,5525	0,3971	0,9557	0,2763	0,0155	0,0369	< 0,0001
C38072/3083	0,9803	0,1966	0,5479	0,0085	0,3226	0,2217	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests für „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,4035	0,0518	0,1036	0,4353	0,9598	0,8295	0,8717
C38072/3083	0,5414	0,1421	0,1701	0,5183	0,1526	0,1172	0,1340
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,4142	0,0533	0,1040	0,4467	0,9598	0,8312	0,8933
C38072/3083	0,5414	0,1423	0,1703	0,5179	0,1528	0,1180	0,1343
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,4085	0,0130	0,0479	0,4226	0,9949	0,8053	0,8455
C38072/3083	0,9673	0,2066	0,3577	0,9960	0,3548	0,1457	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,5897	0,5138	0,6335	0,1064	0,0439	0,0713	0,0950
C38072/3083	0,0202	0,8622	0,2447	0,0686	0,1120	0,0283	0,0808
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,6114	0,5151	0,6225	0,1331	0,0445	0,0781	0,1191
C38072/3083	0,0202	0,8559	0,2663	0,0752	0,1124	0,0283	0,0956
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,6075	0,5386	0,7096	0,2201	0,0124	0,0706	0,1233
C38072/3083	0,9460	0,9892	0,2488	0,1480	0,1164	0,2380	0,4650

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,4749	0,7474	0,4202	0,1039	0,0950	0,1332	0,3367
C38072/3083	0,1962	0,8545	0,2352	0,0891	0,0496	0,8295	0,0852
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,5208	0,7443	0,4233	0,1284	0,0957	0,1403	0,4227
C38072/3083	0,1962	0,8482	0,2573	0,0985	0,0498	0,8249	0,1015
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,4821	0,7688	0,4515	0,3214	0,0151	0,1351	0,2750
C38072/3083	0,9947	0,9804	0,2354	0,1575	0,1099	0,9508	0,4505

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-73: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs“

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1051; RR: 0,1054; ARR: 0,1408		
Notfallbehandlung	Tiotropium Ja	n	6 (7,8)	8 (10,0)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,2)
		OR	2,6000 [0,0895; 75,4987] p = 0,5782	
		RR	2,3333 [0,1111; 48,9960] p = 0,5854	
		ARR	0,0952 [-0,2141; 0,4046] p = 0,5462	
	Tiotropium Nein	n	70 (92,1)	72 (90,0)
		# Patienten mit CAEs	6 (7,8)	3 (3,7)
		OR	0,4638 [0,1113; 1,9323] p = 0,2913	
		RR	0,4861 [0,1265; 1,8682] p = 0,2937	
		ARR	-0,0440 [-0,1242; 0,0361] p = 0,2817	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0202; RR: 0,0202		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	0 (0)
		OR	NBB	
		RR	NBB	
	Tiotropium Nein	n	63 (91,3)	53 (89,8)
		# Patienten mit CAEs	15 (21,7)	9 (15,2)
		OR	0,6545 [0,2603; 1,6459] p = 0,3677	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	0,7132 [0,3398; 1,4967] p = 0,3715	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1962; RR: 0,1962		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	0 (0)
		OR	NBB	
		RR	NBB	
	Tiotropium Nein	n	63 (91,3)	53 (89,8)
		# Patienten mit CAEs	16 (23,2)	10 (16,9)
		OR	0,6831 [0,2800; 1,6666] p = 0,4023	
		RR	0,7429 [0,3687; 1,4969] p = 0,4058	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0923; RR: 0,0927; ARR: 0,1580		
Hospitalisierung	LTRA oder Chromone Ja	n	30 (39,4)	28 (35,0)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,2)
		OR	3,3273 [0,1301; 85,1192] p = 0,4673	
		RR	3,2069 [0,1360; 75,6157] p = 0,4699	
		ARR	0,0356 [-0,0564; 0,1276] p = 0,4483	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46 (60,5)	52 (65,0)
		# Patienten mit CAEs	3 (3,9)	1 (1,2)
		OR	0,2810 [0,0282; 2,8013] p = 0,2793	
		RR	0,2949 [0,0318; 2,7373] p = 0,2827	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	-0,0460 [-0,1265; 0,0345] p = 0,2630	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0874; RR: 0,0875		
Hospitalisierung	LTRA oder Chromone Ja	n	22 (31,8)	17 (28,8)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,4095 [0,0157; 10,6922] p = 0,5917	
		RR	0,4259 [0,0184; 9,8471] p = 0,5943	
	LTRA oder Chromone Nein	n	47 (68,1)	42 (71,1)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	1 (1,6)
		OR	1,1220 [0,0680; 18,5174] p = 0,9359	
		RR	1,1190 [0,0722; 17,3383] p = 0,9359	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0732; RR: 0,0743; ARR: 0,0394		
Notfallbehandlung	LTRA oder Chromone Ja	n	30 (39,4)	28 (35,0)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	2 (2,5)
		OR	5,7547 [0,2643; 125,302] p = 0,2655	
		RR	5,3448 [0,2677; 106,701] p = 0,2725	
		ARR	0,0701 [-0,0413; 0,1814] p = 0,2174	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46 (60,5)	52 (65,0)
		# Patienten mit CAEs	6 (7,8)	2 (2,5)
		OR	0,2667 [0,0510; 1,3933] p = 0,1172	
		RR	0,2949 [0,0626; 1,3898] p = 0,1226	
		ARR	-0,0920 [-0,2024; 0,0185] p = 0,1027	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0729; RR: 0,0730		
Notfallbehandlung	LTRA oder Chromone Ja	n	22 (31,8)	17 (28,8)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2343 [0,0105; 5,2147] p = 0,3593	
		RR	0,2556 [0,0131; 4,9968] p = 0,3684	
	LTRA oder Chromone Nein	n	47 (68,1)	42 (71,1)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	1 (1,6)
		OR	1,1220 [0,0680; 18,5174] p = 0,9359	
		RR	1,1190 [0,0722; 17,3383] p = 0,9359	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1615; RR: 0,1621		
ungeplanter Arztbesuch	LTRA oder Chromone Ja	n	22 (31,8)	17 (28,8)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,6)
		OR	4,0909 [0,1566; 106,897] p = 0,3975	
		RR	3,8333 [0,1658; 88,6243] p = 0,4017	
	LTRA oder Chromone Nein	n	47 (68,1)	42 (71,1)
		# Patienten mit CAEs	13 (18,8)	7 (11,8)
		OR	0,5231 [0,1862; 1,4696] p = 0,2189	
		RR	0,6026 [0,2656; 1,3670] p = 0,2255	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0518; RR: 0,0533; ARR: 0,0130		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	LTRA oder Chromone Ja	n	30 (39,4)	28 (35,0)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	3 (3,7)
		OR	8,3725 [0,4129; 169,781] p = 0,1664	
		RR	7,4828 [0,4037; 138,693] p = 0,1767	
		ARR	0,1046 [-0,0220; 0,2311] p = 0,1055	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46 (60,5)	52 (65,0)
		# Patienten mit CAEs	8 (10,5)	3 (3,7)
		OR	0,2908 [0,0722; 1,1710] p = 0,0822	
		RR	0,3317 [0,0935; 1,1768] p = 0,0876	
		ARR	-0,1162 [-0,2428; 0,0103] p = 0,0719	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1421; RR: 0,1423		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	LTRA oder Chromone Ja	n	22 (31,8)	17 (28,8)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2343 [0,0105; 5,2147] p= 0,3593	
		RR	0,2556 [0,0131; 4,9968] p = 0,3684	
	LTRA oder Chromone Nein	n	47 (68,1)	42 (71,1)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	2 (3,3)
		OR	1,1250 [0,1514; 8,3606] p = 0,9084	
		RR	1,1190 [0,1648; 7,5972] p = 0,9084	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Schweregrad der Erkrankung				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1487; RR: 0,1487		
Hospitalisierung	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	26 (34,2)	13 (16,2)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	0 (0)
		OR	0,6296 [0,0240; 16,5324] p = 0,7814	
		RR	0,6429 [0,0280; 14,7769] p = 0,7824	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,6)	2 (2,5)
		OR	0,7385 [0,1004; 5,4303] p = 0,7658	
		RR	0,7463 [0,1088; 5,1182] p = 0,7658	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0703; RR: 0,0704		
Hospitalisierung	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8 (11,5)	10 (16,9)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2381 [0,0085; 6,6855] p = 0,3990	
		RR	0,2727 [0,0126; 5,9166] p = 0,4079	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	61 (88,4)	49 (83,0)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	1 (1,6)
		OR	1,2500 [0,0762; 20,5091] p = 0,8758	
		RR	1,2449 [0,0799; 19,4004] p = 0,8758	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1201; RR: 0,1203; ARR: 0,1181		
Notfallbehandlung	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	26 (34,2)	13 (16,2)
		# Patienten mit CAEs	3 (3,9)	0 (0)
		OR	0,2487 [0,0119; 5,1878] p = 0,3693	
		RR	0,2755 [0,0153; 4,9677] p = 0,3823	
		ARR	-0,0939 [-0,2536; 0,0658] p = 0,2491	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Patienten mit CAEs	3 (3,9)	4 (5,0)
		OR	0,9947 [0,2124; 4,6581] p = 0,9946	
		RR	0,9950 [0,2331; 4,2481] p = 0,9946	
		ARR	-0,0003 [-0,0872; 0,0866] p = 0,9946	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0983; RR: 0,0984		
Notfallbehandlung	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8 (11,5)	10 (16,9)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2381 [0,0085; 6,6855] p = 0,3990	
		RR	0,2727 [0,0126; 5,9166] p = 0,4079	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	61 (88,4)	49 (83,0)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	1 (1,6)
		OR	0,6146 [0,0541; 6,9848] p = 0,6946	
		RR	0,6224 [0,0581; 6,6644] p = 0,6951	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1036; RR: 0,1040; ARR: 0,0479		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	26 (34,2)	13 (16,2)
		# Patienten mit CAEs	4 (5,2)	0 (0)
		OR	0,1852 [0,0092; 3,7147] p = 0,2703	
		RR	0,2143 [0,0124; 3,7030] p = 0,2894	
		ARR	-0,1310 [-0,3019; 0,0400] p = 0,1332	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Patienten mit CAEs	4 (5,2)	6 (7,5)
		OR	1,1311 [0,3016; 4,2420] p = 0,8550	
		RR	1,1194 [0,3335; 3,7576] p= 0,8551	
		ARR	0,0096 [-0,0921; 0,1112] p = 0,8538	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1701; RR: 0,1703		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8 (11,5)	10 (16,9)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2381 [0,0085; 6,6855] p = 0,3990	
		RR	0,2727 [0,0126; 5,9166] p = 0,4079	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	61 (88,4)	49 (83,0)
		# Patienten mit CAEs	3 (4,3)	2 (3,3)
		OR	0,8227 [0,1320; 5,1292] p = 0,8344	
		RR	0,8299 [0,1443; 4,7725] p = 0,8346	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Geographische Region				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0670; RR: 0,0716; ARR: 0,1020		
Notfallbehandlung	USA	n	12 (15,7)	14 (17,5)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	2 (2,5)
		OR	1,8333 [0,1452; 23,1554] p = 0,6395	
		RR	1,7143 [0,1765; 16,6480] p = 0,6421	
		ARR	0,0595 [-0,1814; 0,3005] p = 0,6282	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,2)
		OR	3,5373 [0,1394; 89,7450] p = 0,4438	
		RR	3,4286 [0,1442; 81,4914] p = 0,4459	
		ARR	0,0304 [-0,0451; 0,1058] p = 0,4301	
	Andere	n	25 (32,8)	32 (40,0)
		# Patienten mit CAEs	5 (6,5)	1 (1,2)
		OR	0,1290 [0,0140; 1,1874] p = 0,0706	
		RR	0,1563 [0,0195; 1,2536] p = 0,0806	
		ARR	-0,1688 [-0,3367; -0,0008] p= 0,0490	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1243; RR: 0,1536		
ungeplanter Arztbesuch	USA	n	12 (15,7)	14 (17,5)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	4 (5,0)
		OR	4,4000 [0,4185; 46,2632] p = 0,2171	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	3,4286 [0,4408; 26,6651] p = 0,2391	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Patienten mit CAEs	10 (13,1)	3 (3,7)
		OR	0,2806 [0,0702; 1,1223] p = 0,0724	
		RR	0,3441 [0,1031; 1,1488] p = 0,0828	
	Andere	n	25 (32,8)	32 (40,0)
		# Patienten mit CAEs	10 (13,1)	8 (10,0)
		OR	0,5000 [0,1613; 1,5503] p = 0,2299	
		RR	0,6250 [0,2898; 1,3479] p = 0,2307	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0293; RR: 0,0295; ARR: 0,0085		
ungeplanter Arztbesuch	USA	n	4 (5,7)	4 (6,7)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2593 [0,0079; 8,5189] p = 0,4487	
		RR	0,3333 [0,0174; 6,3742] p = 0,4656	
		ARR	-0,2000 [-0,6801; 0,2801] p = 0,4142	
	Europa	n	46 (66,6)	41 (69,4)
		# Patienten mit CAEs	7 (10,1)	8 (13,5)
		OR	1,3506 [0,4428; 4,1202] p = 0,5973	
		RR	1,2822 [0,5095; 3,2269] p = 0,5975	
		ARR	0,0429 [-0,1167; 0,2026] p = 0,5980	
	Andere	n	19 (27,5)	14 (23,7)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		# Patienten mit CAEs	5 (7,2)	0 (0)
		OR	0,0909 [0,0046; 1,7992] p = 0,1154	
		RR	0,1212 [0,0072; 2,0267] p = 0,1420	
		ARR	**-0,2417 [-0,4574; -0,0259] p = 0,0281**	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1064; RR: 0,1331		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	USA	n	12 (15,7)	14 (17,5)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,6)	5 (6,5)
		OR	2,7778 [0,4278; 18,0386] p = 0,2845	
		RR	2,1429 [0,5040; 9,1103] p = 0,3020	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Patienten mit CAEs	10 (13,1)	3 (3,7)
		OR	0,2806 [0,0702; 1,1223] p = 0,0724	
		RR	0,3441 [0,1031; 1,1488] p = 0,0828	
	Andere	n	25 (32,8)	32 (40,0)
		# Patienten mit CAEs	13 (17,1)	9 (11,2)
		OR	0,3612 [0,1203; 1,0849] p = 0,0696	
		RR	0,5409 [0,2768; 1,0568] p = 0,0721	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0686; RR: 0,0752; ARR: 0,1480		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	USA	n	4 (5,7)	4 (6,7)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2593 [0,0079; 8,5189] p = 0,4487	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	0,3333 [0,0174; 6,3742] p = 0,4656	
		ARR	-0,2000 [-0,6801; 0,2801] p = 0,4142	
	Europa	n	46 (66,6)	41 (69,4)
		# Patienten mit CAEs	8 (11,5)	8 (13,5)
		OR	1,1515 [0,3890; 3,4089] p = 0,7989	
		RR	1,1220 [0,4631; 2,7184] p = 0,7988	
		ARR	0,0212 [-0,1422; 0,1847] p = 0,7992	
	Andere	n	19 (27,5)	14 (23,7)
		# Patienten mit CAEs	6 (8,6)	1 (1,6)
		OR	0,1667 [0,0175; 1,5849] p = 0,1189	
		RR	0,2262 [0,0306; 1,6735] p = 0,1455	
		ARR	-0,2444 [-0,4931; 0,0044] p = 0,0542	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1039; RR: 0,1284		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	USA	n	12 (15,7)	14 (17,5)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,6)	5 (6,3)
		OR	2,7778 [0,4278; 18,0386] p = 0,2845	
		RR	2,1429 [0,5040; 9,1103] p = 0,3020	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Patienten mit CAEs	11 (14,4)	3 (3,7)
		OR	0,2463 [0,0623; 0,9744] p = 0,0458	
		RR	0,3128 [0,0951; 1,0293] p = 0,0558	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Andere	n	25 (32,9)	32 (40,0)
		# Patienten mit CAEs	13 (17,1)	11 (13,7)
		OR	0,4835 [0,1656; 1,4116] p = 0,1837	
		RR	0,6611 [0,3595; 1,2156] p = 0,1829	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0891; RR: 0,0985; ARR: 0,1575		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	USA	n	4 (5,7)	4 (6,7)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2593 [0,0079; 8,5189] p = 0,4487	
		RR	0,3333 [0,0174; 6,3742] p = 0,4656	
		ARR	-0,2000 [-0,6801; 0,2801] p = 0,4142	
	Europa	n	46 (66,6)	41 (69,5)
		# Patienten mit CAEs	9 (13,0)	9 (15,3)
		OR	1,1563 [0,4095; 3,2649] p = 0,7840	
		RR	1,1220 [0,4929; 2,5537] p = 0,7839	
		ARR	0,0239 [-0,1470; 0,1947] p = 0,7843	
	Andere	n	19 (27,5)	14 (23,7)
		# Patienten mit CAEs	6 (8,6)	1 (1,3)
		OR	0,1667 [0,0175; 1,5849] p = 0,1189	
		RR	0,2262 [0,0306; 1,6735] p = 0,1455	
		ARR	-0,2444 [-0,4931; 0,0044] p = 0,0542	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Alter				
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0479; RR: 0,0480		
Hospitalisierung	18 – 64 Jahre	n	63 (91,3)	54 (91,5)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	1 (1,6)
		OR	1,1698 [0,0714; 19,1604] p = 0,9125	
		RR	1,1667 [0,0747; 18,2119] p = 0,9124	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,3333 [0,0110; 10,1078] p = 0,5280	
		RR	0,3889 [0,0192; 7,8831] p = 0,5384	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0955; RR: 0,0957		
Notfallbehandlung	18 – 64 Jahre	n	63 (91,3)	54 (91,5)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	1 (1,6)
		OR	0,5755 [0,0507; 6,5273] p = 0,6556	
		RR	0,5833 [0,0544; 6,2578] p = 0,6562	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,3333 [0,0110; 10,1078] p = 0,5280	
		RR	0,3889 [0,0192; 7,8831] p = 0,5384	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1250; RR: 0,1264; ARR: 0,0155		
ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	n	72 (94,7)	75 (93,7)
		# Patienten mit CAEs	21 (27,6)	13 (16,2)
		OR	0,5092 [0,2323; 1,1161] p = 0,0918	
		RR	0,5943 [0,3224; 1,0953] p = 0,0953	
		ARR	-0,1183 [-0,2538; 0,0172] p = 0,0870	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	5 (6,2)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	2 (2,5)
		OR	6,4286 [0,2273; 181,831] p = 0,2752	
		RR	4,1667 [0,2547; 68,1682] p = 0,3169	
		ARR	0,3167 [-0,1574; 0,7908] p = 0,1905	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1118; RR: 0,1119		
ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	n	63 (91,3)	54 (91,5)
		# Patienten mit CAEs	12 (17,3)	8 (13,5)
		OR	0,7391 [0,2776; 1,9681] p = 0,5452	
		RR	0,7778 [0,3434; 1,7614] p = 0,5468	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,3333 [0,0110; 10,1078] p = 0,5280	
		RR	0,3889 [0,0192; 7,8831] p = 0,5384	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1526; RR: 0,1528		
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	18 – 64 Jahre	n	63 (91,3)	54 (91,5)
		# Patienten mit CAEs	3 (4,3)	2 (3,3)
		OR	0,7692 [0,1237; 4,7826] p = 0,7784	
		RR	0,7778 [0,1349; 4,4844] p = 0,7786	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,3333 [0,0110; 10,1078] p = 0,5280	
		RR	0,3889 [0,0192; 7,8831] p = 0,5384	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0439; RR: 0,0445; ARR: 0,0124		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	n	72 (94,7)	75 (93,7)
		# Patienten mit CAEs	25 (32,8)	15 (18,7)
		OR	0,4700 [0,2230; 0,9904] p = 0,0471	
		RR	0,5760 [0,3315; 1,0008] p = 0,0503	
		ARR	**-0,1472 [-0,2897; -0,0048] p = 0,0428**	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	5 (6,2)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	2 (2,5)
		OR	6,4286 [0,2273; 181,831] p = 0,2752	
		RR	4,1667 [0,2547; 68,1682] p = 0,3169	
		ARR	0,3167 [-0,1574; 0,7908] p = 0,1905	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1120; RR: 0,1124; ARR: 0,1164		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	n	63 (91,3)	54 (91,5)
		# Patienten mit CAEs	13 (18,8)	9 (15,2)
		OR	0,7692 [0,3003; 1,9702] p = 0,5845	
		RR	0,8077 [0,3746; 1,7414] p = 0,5858	
		ARR	-0,0397 [-0,1806; 0,1013] p = 0,5811	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,1636 [0,0061; 4,3578] p = 0,2797	
		RR	0,2333 [0,0137; 3,9692] p = 0,3142	
		ARR	-0,2738 [-0,6920; 0,1444] p = 0,1994	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0950; RR: 0,0957; ARR: 0,0151		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	n	72 (94,7)	75 (93,7)
		# Patienten mit CAEs	26 (34,2)	17 (21,2)
		OR	0,5186 [0,2515; 1,0691] p = 0,0752	
		RR	0,6277 [0,3736; 1,0545] p = 0,0785	
		ARR	-0,1344 [-0,2803; 0,0115] p = 0,0709	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,3)	5 (6,3)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	2 (2,5)
		OR	6,4286 [0,2273; 181,831] p = 0,2752	
		RR	4,1667 [0,2547; 68,1682] p = 0,3169	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	0,3167 [-0,1574; 0,7908] p = 0,1905	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0496; RR: 0,0498; ARR: 0,1099		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	n	63 (91,3)	54 (91,5)
		# Patienten mit CAEs	14 (20,2)	10 (16,9)
		OR	0,7955 [0,3209; 1,9720] p = 0,6213	
		RR	0,8333 [0,4034; 1,7216] p = 0,6224	
		ARR	-0,0370 [-0,1829; 0,1088] p = 0,6187	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,1636 [0,0061; 4,3578] p = 0,2797	
		RR	0,2333 [0,0137; 3,9692] p = 0,3142	
		ARR	-0,2738 [-0,6920; 0,1444] p = 0,1994	
Geschlecht				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0440; RR: 0,0443; ARR: 0,1466		
Hospitalisierung	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,2)
		OR	3,5060 [0,1391; 88,4000] p = 0,4461	
		RR	3,4186 [0,1430; 81,7436] p = 0,4479	
		ARR	0,0247 [-0,0370; 0,0863] p = 0,4326	
	Männlich	n	28 (36,8)	38 (47,5)
		# Patienten mit CAEs	3 (3,9)	1 (1,2)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	0,2252 [0,0221; 2,2904] p = 0,2078	
		RR	0,2456 [0,0269; 2,2388] p = 0,2131	
		ARR	-0,0808 [-0,2062; 0,0445] p = 0,2063	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0291; RR: 0,0291; ARR: 0,0970		
Hospitalisierung	Weiblich	n	43 (62,3)	38 (64,4)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2156 [0,0100; 4,6345] p = 0,3269	
		RR	0,2256 [0,0112; 4,5579] p = 0,3316	
		ARR	-0,0440 [-0,1210; 0,0330] p = 0,2626	
	Männlich	n	26 (37,6)	21 (35,5)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,6)
		OR	3,8780 [0,1500; 100,234] p = 0,4140	
		RR	3,6818 [0,1577; 85,9855] p = 0,4175	
		ARR	0,0497 [-0,0673; 0,1666] p = 0,4053	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0405; RR: 0,0460; ARR: 0,0369		
ungeplanter Arztbesuch	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Patienten mit CAEs	13 (17,1)	3 (3,7)
		OR	**0,2071 [0,0545; 0,7876] p = 0,0209**	
		RR	**0,2637 [0,0806; 0,8627] p = 0,0275**	
		ARR	**-0,1994 [-0,3473; -0,0515] p = 0,0082**	
	Männlich	n	28 (36,8)	38 (47,5)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		# Patienten mit CAEs	8 (10,5)	12 (15,0)
		OR	1,1538 [0,3967; 3,3565] p = 0,7928	
		RR	1,1053 [0,5223; 2,3391] p = 0,7936	
		ARR	0,0301 [-0,1932; 0,2533] 0,7918	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0255; RR: 0,0255		
ungeplanter Arztbesuch	Weiblich	n	43 (62,3)	38 (64,4)
		# Patienten mit CAEs	11 (15,9)	8 (13,5)
		OR	0,7758 [0,2747; 2,1905] p = 0,6316	
		RR	0,8230 [0,3700; 1,8304] p = 0,6328	
	Männlich	n	26 (37,6)	21 (35,5)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2279 [0,0104; 5,0146] p = 0,3484	
		RR	0,2455 [0,0124; 4,8508] p = 0,3562	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1172; RR: 0,1180; ARR: 0,1457		
Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	Weiblich	n	43 (62,3)	38 (64,4)
		# Patienten mit CAEs	4 (5,7)	1 (1,6)
		OR	0,2635 [0,0281; 2,4679] p = 0,2426	
		RR	0,2829 [0,0330; 2,4224] p = 0,2491	
		ARR	-0,0667 [-0,1673; 0,0339] p = 0,1939	
	Männlich	n	26 (37,6)	21 (35,5)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,6)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	3,8780 [0,1500; 100,234] p = 0,4140	
		RR	3,6818 [0,1577; 85,9855] p = 0,4175	
		ARR	0,0497 [-0,0673; 0,1666] p = 0,4053	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0713; RR: 0,0781; ARR: 0,0706		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Patienten mit CAEs	15 (19,7)	4 (5,0)
		OR	**0,2316 [0,0699; 0,7670] p = 0,0167**	
		RR	**0,3048 [0,1096; 0,8471] p = 0,0227**	
		ARR	**-0,2173 [-0,3756; -0,0589] p = 0,0072**	
	Männlich	n	28 (36,8)	38 (47,5)
		# Patienten mit CAEs	10 (13,1)	13 (16,2)
		OR	0,9360 [0,3365; 2,6038] p = 0,8992	
		RR	0,9579 [0,4929; 1,8614] p = 0,8990	
		ARR	-0,0150 [-0,2480; 0,2179] p = 0,8993	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0283; RR: 0,0283		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Weiblich	n	43 (62,3)	38 (64,4)
		# Patienten mit CAEs	13 (18,8)	9 (15,2)
		OR	0,7162 [0,2657; 1,9301] p = 0,5093	
		RR	0,7834 [0,3778; 1,6245] p = 0,5118	
	Männlich	n	26 (37,6)	21 (35,5)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	0,2279 [0,0104; 5,0146] p = 0,3484	
		RR	0,2455 [0,0124; 4,8508] p = 0,3562	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1332; RR: 0,1403; ARR: 0,1351		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Patienten mit CAEs	15 (19,7)	5 (6,2)
		OR	**0,2973 [0,0974; 0,9072] p = 0,0331**	
		RR	**0,3810 [0,1513; 0,9593] p = 0,0405**	
		ARR	**-0,1935 [-0,3571; -0,0298] p = 0,0205**	
	Männlich	n	28 (36,8)	38 (47,5)
		# Patienten mit CAEs	11 (14,4)	14 (17,5)
		OR	0,9015 [0,3301; 2,4624] p = 0,8397	
		RR	0,9378 [0,5041; 1,7446] p = 0,8393	
		ARR	-0,0244 [-0,2616; 0,2127] p = 0,8400	
Ethnie				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1567; RR: 0,1606		
Notfallbehandlung	Kaukasier	n	68 (89,4)	69 (86,2)
		# Patienten mit CAEs	4 (5,2)	3 (3,7)
		OR	0,7273 [0,1565; 3,3787] p = 0,6845	
		RR	0,7391 [0,1718; 3,1796] p = 0,6847	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4 (5,2)	3 (3,7)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	1 (1,2)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	1,5000 [0,0554; 40,6353] p = 0,8096	
		RR	1,3333 [0,1294; 13,7433] p = 0,8090	
	Asiaten	n	4 (5,2)	8 (10,0)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	0 (0)
		OR	0,1373 [0,0044; 4,2559] p = 0,2570	
		RR	0,1852 [0,0091; 3,7501] p = 0,2719	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR:0,0238; RR: 0,0239; ARR: < 0,0001		
Notfallbehandlung	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2308 [0,0108; 4,9329] p = 0,3480	
		RR	0,2391 [0,0118; 4,8565] p = 0,3517	
		ARR	-0,0346 [-0,0973; 0,0281] p = 0,2795	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,5111 [0,0183; 14,2831] p = 0,6928	
		RR	0,5417 [0,0250; 11,7517] p = 0,6961	
		ARR	-0,0529 [-0,2943; 0,1886] p = 0,6677	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,6)
		OR	1,9091 [0,0594; 61,3470] p = 0,7149	
		RR	1,7143 [0,0892; 32,9342] p = 0,7208	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	0,0893 [-0,3551; 0,5336] p = 0,6937	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0662; RR: 0,0672; ARR: < 0,0001		
ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	n	68 (89,4)	69 (86,2)
		# Patienten mit CAEs	20 (26,3)	13 (16,2)
		OR	0,5571 [0,2509; 1,2370] p = 0,1506	
		RR	0,6406 [0,3471; 1,1821] p = 0,1542	
		ARR	-0,1057 [-0,2480; 0,0366] p = 0,1453	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4 (5,2)	3 (3,7)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	2 (2,5)
		OR	15,0000 [0,4289; 524,564] p = 0,1354	
		RR	6,2500 [0,4048; 96,5028] p = 0,1894	
		ARR	0,5250 [-0,0174; 1,0674] p = 0,0578	
	Asiaten	n	4 (5,2)	8 (10,0)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	0 (0)
		OR	0,1373 [0,0044; 4,2559] p = 0,2570	
		RR	0,1852 [0,0091; 3,7501] p = 0,2719	
		ARR	-0,2444 [-0,6731; 0,1842] p = 0,2637	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0433; RR: 0,0437; ARR: < 0,0001		
ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit CAEs	10 (14,4)	8 (13,5)
		OR	0,9514 [0,3405; 2,6578] p = 0,9242	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	0,9600 [0,4139; 2,2267] p = 0,9242	
		ARR	-0,0074 [-0,1598; 0,1450] p = 0,9241	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,5111 [0,0183; 14,2831] p = 0,6928	
		RR	0,5417 [0,0250; 11,7517] p = 0,6961	
		ARR	-0,0529 [-0,2943, 0,1886] p = 0,6677	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,0462 [0,0014; 1,5552] p = 0,0865	
		RR	0,1143 [0,0071; 1,8363] p = 0,1258	
		ARR	**-0,5536 [-1,0649; -0,0422] p = 0,0339**	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1340; RR: 0,1343; ARR: < 0,0001		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit CAEs	3 (4,3)	1 (1,6)
		OR	0,3864 [0,0388; 3,8493] p = 0,4175	
		RR	0,4000 [0,0431; 3,7139] p = 0,4203	
		ARR	-0,0333 [-0,1081; 0,0414] p = 0,3821	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,5111 [0,0183; 14,2831] p = 0,6928	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	0,5417 [0,0250; 11,7517] p = 0,6961	
		ARR	-0,0529 [-0,2943; 0,1886] p = 0,6677	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	0 (0)	1 (1,6)
		OR	1,9091 [0,0594; 61,3470] p = 0,7149	
		RR	1,7143 [0,0892; 32,9342] p = 0,7208	
		ARR	0,0893 [-0,3551; 0,5336] p = 0,6937	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0950; RR: 0,1191; ARR: 0,1233		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	n	68 (89,4)	69 (86,2)
		# Patienten mit CAEs	23 (30,2)	15 (18,7)
		OR	0,5435 [0,2538; 1,1637] p = 0,1165	
		RR	0,6427 [0,3680; 1,1225] p = 0,1203	
		ARR	-0,1208 [-0,2696; 0,0279] p = 0,1112	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4 (5,2)	3 (3,7)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	2 (2,5)
		OR	6,0000 [0,2215; 162,541] p = 0,2871	
		RR	2,6667 [0,4083; 17,4159] p = 0,3056	
		ARR	0,4167 [-0,2650; 1,0983] p = 0,2309	
	Asiaten	n	4 (5,2)	8 (10,0)
		# Patienten mit CAEs	1 (1,3)	0 (0)
		OR	0,1373 [0,0044; 4,2559] p = 0,2570	

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	0,1852 [0,0091; 3,7501] p = 0,2719	
		ARR	-0,2444 [-0,6731; 0,1842] p = 0,2637	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0808; RR: 0,0956		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit CAEs	11 (15,9)	8 (13,5)
		OR	0,8452 [0,3075; 2,3235] p = 0,7445	
		RR	0,8727 [0,3843; 1,9822] p = 0,7450	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2800 [0,0117; 6,7178] p = 0,4324	
		RR	0,3250 [0,0178; 5,9414] p = 0,4484	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	1 (1,6)
		OR	0,1000 [0,0040; 2,5043] p = 0,1611	
		RR	0,2500 [0,0352; 1,7748] p = 0,1657	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0852; RR: 0,1015		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit CAEs	12 (17,3)	9 (15,2)
		OR	0,8750 [0,3310; 2,3133] p = 0,7878	
		RR	0,9000 [0,4174; 1,9407] p = 0,7881	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)

Subgruppenergebnisse – Anzahl an Patienten mit CAEs[1]

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2800 [0,0117; 6,7178] p = 0,4324	
		RR	0,3250 [0,0178; 5,9414] p = 0,4484	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Patienten mit CAEs	2 (2,8)	1 (1,6)
		OR	0,1000 [0,0040; 2,5043] p = 0,1611	
		RR	0,2500 [0,0352; 1,7748] p = 0,1657	

[1] Umfasst sog. bestätigte CAEs (clinical asthma exacerbations, klinische Asthmaexazerbationen), die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Gruppe „Andere“ berücksichtigt

CAE = klinische Asthmaexazerbation (clinical asthma exacerbation), N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, NBB = Nicht berechenbar, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“** wurde für die fünf Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-68). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die drei Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung und Alter in Studie C38072/3083 beobachtet. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich in der Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083.
In der Einzelbetrachtung der Subgruppen zeigte kein Merkmal ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-73).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die drei Subgruppen geographische Region, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-71). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich in der Subgruppe Alter in Studie C38072/3082. Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die drei Subgruppen geographische Region, Alter und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich in den beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Geschlecht in Studie C38072/3083.
Mit Ausnahme der Subgruppen Alter und Geschlecht, in der 18 – 64-Jährige bzw. Frauen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab zeigten, wies kein Merkmal einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis auf (Tabelle 4-73). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde in Studie C38072/3082 für die drei Subgruppen geographische Region, Alter und Geschlecht beobachtet (Tabelle 4-72), in Studie C38072/3083 für die drei Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, geographische Region und Ethnie. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich in der Subgruppe Alter in Studie C38072/3083.
Es zeigte kein Merkmal einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis. Lediglich für die Subgruppe Geschlecht zeigten Frauen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-73). Es ist ebenfalls zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“** wurde für die zwei Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Schweregrad der Erkrankung, ein Beleg für die Subgruppe Geschlecht in den Studien C38072/3082 und C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-67). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich zudem in der Subgruppe Alter in Studie C38072/3083.

In der Einzelbetrachtung der Subgruppen zeigte kein Merkmal ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-73).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die drei Subgruppen geographische Region, Alter und Ethnie in Studie C38072/3082 und für die Subgruppe Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-69). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich in der Subgruppe Geschlecht in Studie C38072/3082 sowie in den drei Subgruppen geographische Region, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3083.
Lediglich die Subgruppen Geschlecht und Ethnie mit den Kategorien Frauen bzw. Patienten anderer Herkunft (nur für das Effektmaß ARR) zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-73).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führten“** wurde für die zwei Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Schweregrad in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-70). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die fünf Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, Alter, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.
In der Einzelbetrachtung der Subgruppen zeigte kein Merkmal ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-73).

4.3.1.3.2.3 Subgruppen – Meta-Analyse: Anzahl der Patienten mit mindestens einer CAE

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,8655	0,5557	0,5751	0,7415	0,6668	0,9525	0,9017
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,8313	0,5576	0,5853	0,7312	0,6985	0,9535	0,9562

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,3308	0,5293	0,3387	0,3701	0,7426	0,5711	0,7644
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,3320	0,5279	0,3531	0,3917	0,7743	0,5518	0,7492

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,5722	0,8699	0,7760	0,6422	0,5382	0,3297	0,1268
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,6481	0,9100	0,7713	0,7078	0,5392	0,3119	0,1730

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,4458	0,5573	0,2083	0,5439	0,6729	0,6338	0,8583
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,4203	0,5531	0,2223	0,5614	0,6956	0,6375	0,8492

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,6169	0,5932	0,3697	0,4156	0,7567	0,3929	0,2681
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,6886	0,5336	0,3866	0,5200	0,7650	0,3499	0,2628

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Anzahl der Patienten mit CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,5109	0,7804	0,2294	0,5783	0,7871	0,3102	0,3422
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,6713	0,7173	0,2479	0,6527	0,8001	0,2752	0,3474

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

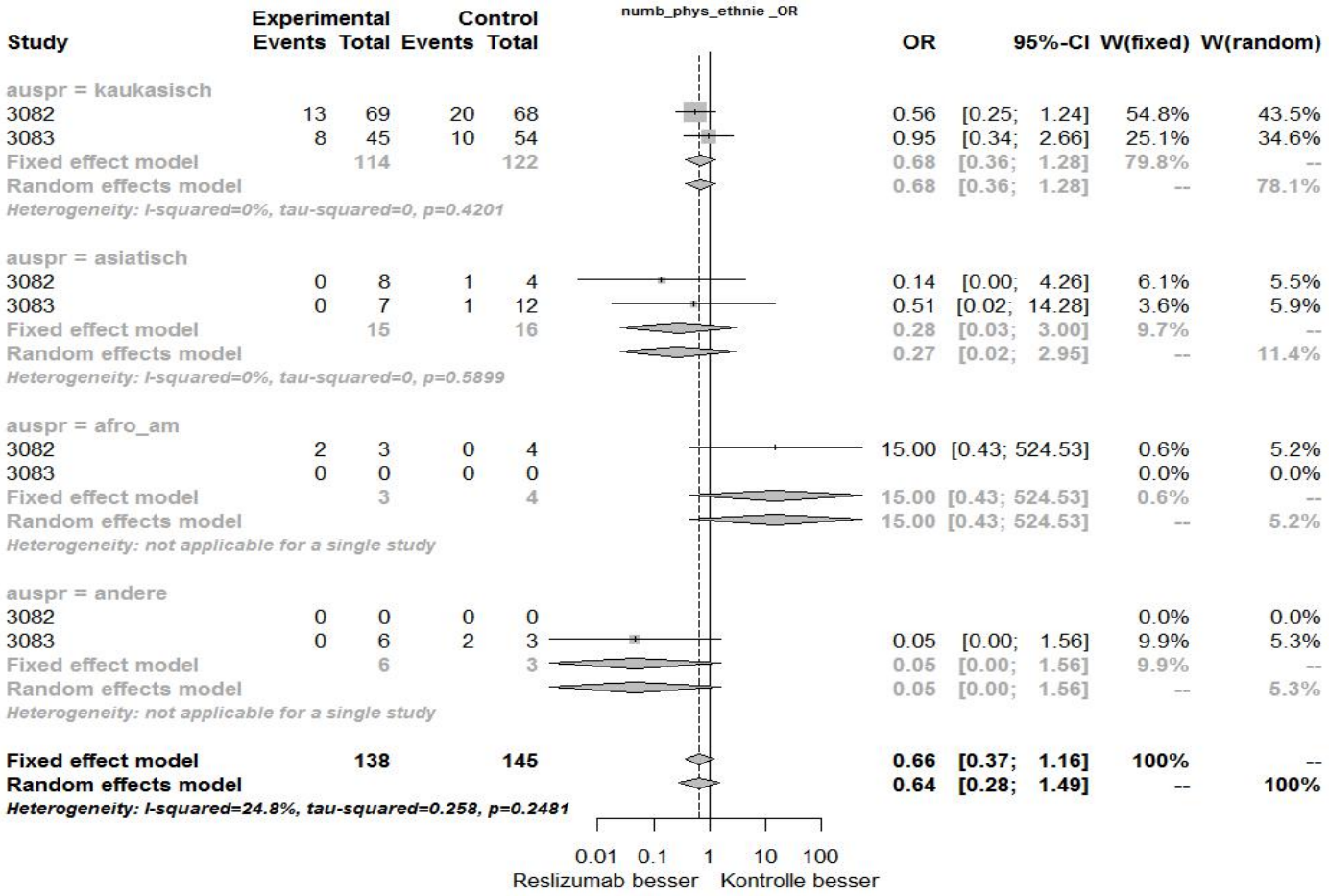


Abbildung 4-84: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

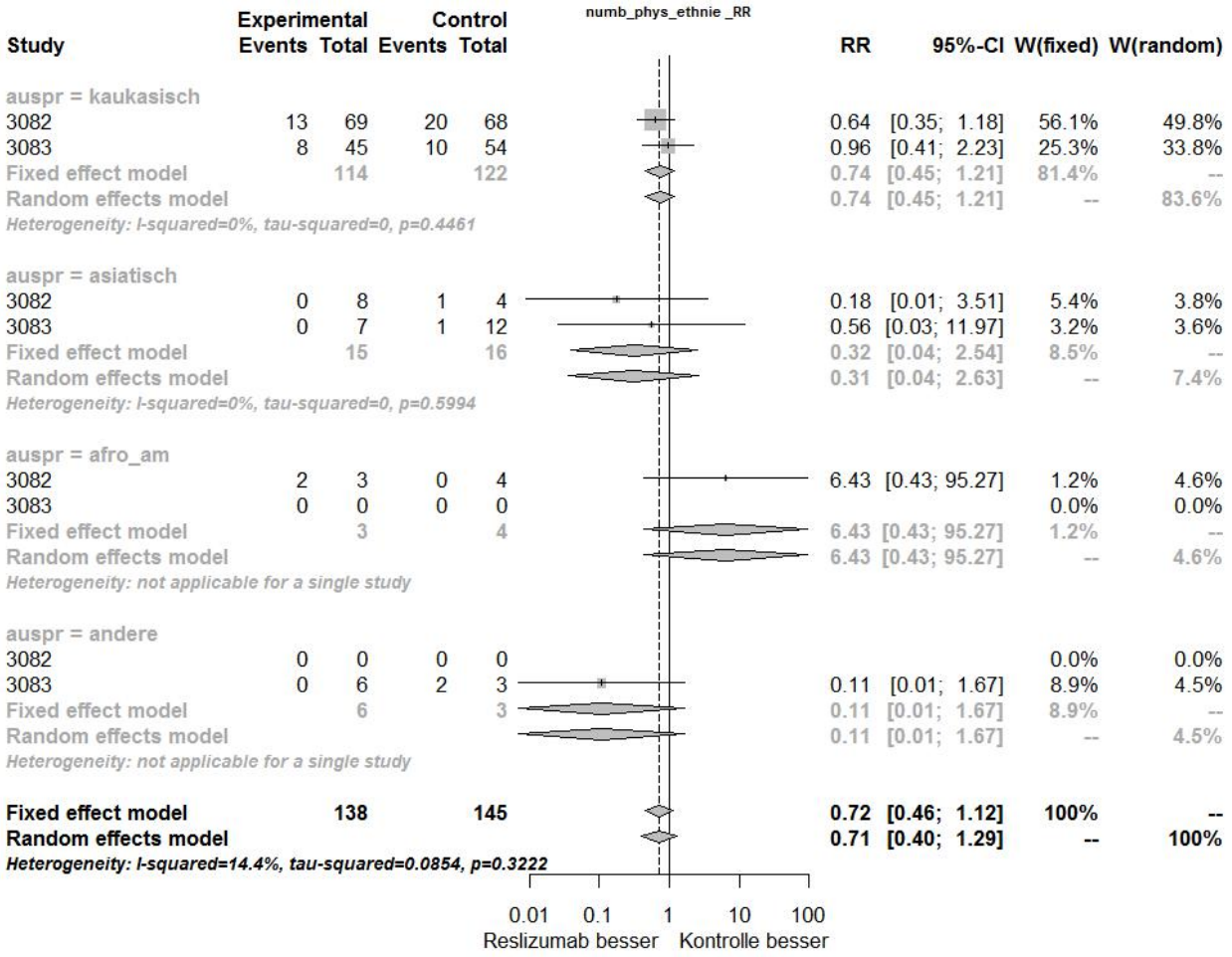


Abbildung 4-85: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Anzahl der Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die Subgruppe Ethnie beobachtet (Tabelle 4-76).
Kein Merkmal der Subgruppe zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-84 und Abbildung 4-85).

4.3.1.3.2.4 Subgruppen – Einzelstudien: Häufigkeit von CAEs

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Rate Ratio							
C38072/3082	0,8167	0,9783	0,9560	0,9999	0,9995	0,9921	1,0000
C38072/3083	1,0000	NBB	NBB	1,0000	NBB	0,9999	1,0000

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Rate Ratio							
C38072/3082	1,0000	0,9999	NBB	0,3249	NBB	0,5474	< 0,0001
C38072/3083	0,9986	0,9983	0,8418	0,9998	0,9899	0,9950	0,9999

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Rate Ratio							
C38072/3082	0,4234	0,4017	0,8567	0,3390	NBB	0,0108	0,9998
C38072/3083	1,0000	0,9999	0,4960	0,4960	NBB	NBB	NBB

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung“

Subgruppe **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Schweregrad der Erkrankung[a]** **Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**Geographische Region[a]** **USA vs. Europa vs. Andere**	**Alter** **18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Geschlecht** **Weiblich vs. männlich**	**Ethnie** **Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Rate Ratio							
C38072/3082	0,3498	0,9998	NBB	0,2305	NBB	0,9548	0,5983
C38072/3083	1,0000	NBB	NBB	0,9502	NBB	0,9999	0,9999

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Rate Ratio							
C38072/3082	0,7462	0,9858	0,8239	0,4579	NBB	0,0179	< 0,0001
C38072/3083	1,0000	0,9664	0,3579	0,0990	NBB	NBB	0,2380

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Schweregrad der Erkrankung[a]** **Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**Geographische Region[a]** **USA vs. Europa vs. Andere**	**Alter** **18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Geschlecht** **Weiblich vs. männlich**	**Ethnie** **Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Rate Ratio							
C38072/3082	0,8120	0,8083	0,7487	0,4270	NBB	0,0401	0,2192
C38072/3083	1,0000	0,9618	0,3516	0,1048	NBB	0,9941	0,2287

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-86: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“

Subgruppenergebnisse – Häufigkeit von CAEs				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Geographische Region				
Studie C38072/3083				
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	p-Wert des Interaktionstests: 0,0990			
	USA	# CAEs	2	0
		Adjustierte CAE Rate	0,6249 [0,0881; 4,4317]	0,0000 [0,0000; 0,0000]
		Rate Ratio	0,0000 [0,0000; 0,0000] p = NBB	
	Europa	# CAEs	12	12
		Adjustierte CAE Rate	0,3241 [0,1371; 0,7658]	0,3585 [0,1491; 0,8619]
		Rate Ratio	1,1063 [0,3264; 3,7492] p = 0,8711	
	Andere	# CAEs	10	1
		Adjustierte CAE Rate	0,5975 [0,2697; 1,3235]	0,0709 [0,0092; 0,5446]
		Rate Ratio	0,1187 [0,0133; 1,0587] p = 0,0563	
Studie C38072/3083				
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	p-Wert des Interaktionstests: 0,1048			
	USA	# CAEs	2	0
		Adjustierte CAE Rate	0,6249 [0,0881; 4,4317]	0,0000 [0,0000; 0,0000]
		Rate Ratio	0,0000 [0,0000; 0,0000] p = NBB	
	Europa	# CAEs	14	13
		Adjustierte CAE Rate	0,3660 [0,1680; 0,7972]	0,3800 [0,1690; 0,8543]
		Rate Ratio	1,0383 [0,3398; 3,1732] p = 0,9474	

Subgruppenergebnisse – Häufigkeit von CAEs				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Andere	# CAEs	10	1
		Adjustierte CAE Rate	0,5975 [0,2697; 1,3235]	0,0709 [0,0092; 0,5446]
		Rate Ratio	0,1187 [0,0133; 1,0587] p = 0,0563	
Geschlecht				
Studie C38072/3082				
ungeplanter Arztbesuch	p-Wert des Interaktionstests: 0,0108			
	Weiblich	# CAEs	21	3
		Adjustierte CAE Rate	0,4739 [0,2648; 0,8481]	0,0734 [0,0219; 0,2456]
		Rate Ratio	**0,1548 [0,0405; 0,5918] p = 0,0064**	
	Männlich	# CAEs	12	22
		Adjustierte CAE Rate	0,4438 [0,2069; 0,9517]	0,6127 [0,3343; 1,1229]
		Rate Ratio	1,3808 [0,5212; 3,6576] p = 0,5163	
Studie C38072/3082				
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	p-Wert des Interaktionstests: 0,0179			
	Weiblich	# CAEs	26	4
		Adjustierte CAE Rate	0,5863 [0,3451; 0,9961]	0,0978 [0,0340; 0,2811]
		Rate Ratio	**0,1668 [0,0512; 0,5435] p = 0,0030**	
	Männlich	# CAEs	18	25
		Adjustierte CAE Rate	0,6898 [0,3439; 1,3836]	0,7010 [0,3880; 1,2662]
		Rate Ratio	1,0161 [0,4078; 2,5320] p = 0,9726	

Subgruppenergebnisse – Häufigkeit von CAEs				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3082				
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	p-Wert des Interaktionstests: 0,0401			
	Weiblich	# CAEs	26	5
		Adjustierte CAE Rate	0,5858 [0,3471; 0,9886]	0,1224 [0,0471; 0,3183]
		Rate Ratio	**0,2089 [0,0703; 0,6212] p = 0,0049**	
	Männlich	# CAEs	21	26
		Adjustierte CAE Rate	0,8067 [0,4207; 1,5469]	0,7252 [0,4109; 1,2797]
		Rate Ratio	0,8989 [0,3790; 2,1323] p = 0,8090	
Ethnie				
Studie C38072/3082				
Notfallbehandlung	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Kaukasier	# CAEs	6	4
		Adjustierte CAE Rate	0,1024 [0,0303; 0,3453]	0,0597 [0,0159; 0,2239]
		Rate Ratio	0,5830 [0,0968; 3,5109] p = 0,5558	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	# CAEs	2	2
		Adjustierte CAE Rate	0,5050 [0,0707; 3,6088]	0,6727 [0,0805; 5,6255]
		Rate Ratio	1,3321 [0,0737; 24,0820] p = 0,8460	
	Asiaten	# CAEs	3	0
		Adjustierte CAE Rate	0,7136 [0,0587; 8,6712]	0,000 [0,0000; 0,0000]
		Rate Ratio	0,0000 [0,0000; 0,0000] p = NBB	

Subgruppenergebnisse – Häufigkeit von CAEs

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3082				
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Kaukasier	# CAEs	38	25
		Adjustierte CAE Rate	0,6125 [0,3824; 0,9812]	0,3848 [0,2283; 0,6487]
		Rate Ratio	0,6282 [0,3110; 1,2689] p = 0,1950	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	# CAEs	2	4
		Adjustierte CAE Rate	0,5098 [0,1275; 2,0383]	1,3309 [0,4995; 3,5461]
		Rate Ratio	2,6108 [0,4782; 14,2537] p = 0,2678	
	Asiaten	# CAEs	4	0
		Adjustierte CAE Rate	0,9734 [0,0640; 14,7996]	0,0000 [0,0000; 0,0000]
		Rate Ratio	Rate Ratio: 0,0000 [0,0000; 0,0000] p = NBB	

[1] Umfasst sog. bestätigte CAEs (clinical asthma exacerbations, klinische Asthmaexazerbationen), die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Gruppe „Andere“ berücksichtigt

CAE = klinische Asthmaexazerbation (clinical asthma exacerbation), N = Gesamtanzahl der Patienten, NBB = Nicht berechenbar, USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die beiden Subgruppen Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-84). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe geographische Region in Studie C38072/3083.
In der Subgruppe Geschlecht zeigte sich lediglich für Frauen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab, für Männer hingegen nicht (Tabelle 4-86). Unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen der Subgruppenanalyse ist hieraus jedoch kein statistischer Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes in der Subgruppe der Männer abzuleiten.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die Subgruppe Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-85). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe geographische Region in Studie C38072/3083.
Lediglich für die Subgruppe der Frauen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab, für Männer hingegen nicht (Tabelle 4-86). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die Subgruppe Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-82).
Lediglich für die Subgruppe Frauen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-86). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“** wurde für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-81).
Keine der Subgruppen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-86).

4.3.1.3.2.5 Subgruppen – Meta-Analyse: Häufigkeit von CAEs

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten“

Subgruppe **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Schweregrad der Erkrankung[a]** **Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**Geographische Region[a]** **USA vs. Europa vs. Andere**	**Alter** **18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Geschlecht** **Weiblich vs. männlich**	**Ethnie** **Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
IRR							
Meta-Analyse	0,7929	0,9612	0,9621	0,6512	1,0000	1,0000	0,8906

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRR = Inzidenzratenverhältnis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung**	**Geographische Region**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
IRR							
Meta-Analyse	1,0000	1,0000	1,0000	0,3247	1,0000	0,6683	0,6275

[a] a priori definierte Subgruppen

1 Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRR = Inzidenzratenverhältnis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
IRR							
Meta-Analyse	0,2311	0,5073	0,7750	0,7069	1,0000	0,1306	0,8929

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRR = Inzidenzratenverhältnis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
IRR							
Meta-Analyse	0,2251	1,0000	0,0000	0,5185	1,0000	0,7783	0,5610

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRR = Inzidenzratenverhältnis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
IRR							
Meta-Analyse	0,5570	0,9690	0,3673	0,3781	1,0000	0,1980	0,1059

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRR = Inzidenzratenverhältnis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
IRR							
Meta-Analyse	0,5852	0,8390	0,3395	0,4145	1,0000	0,2171	0,0616

[a] a priori definierte Subgruppen

[v1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), IRR = Inzidenzratenverhältnis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma, NBB = nicht berechenbar

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

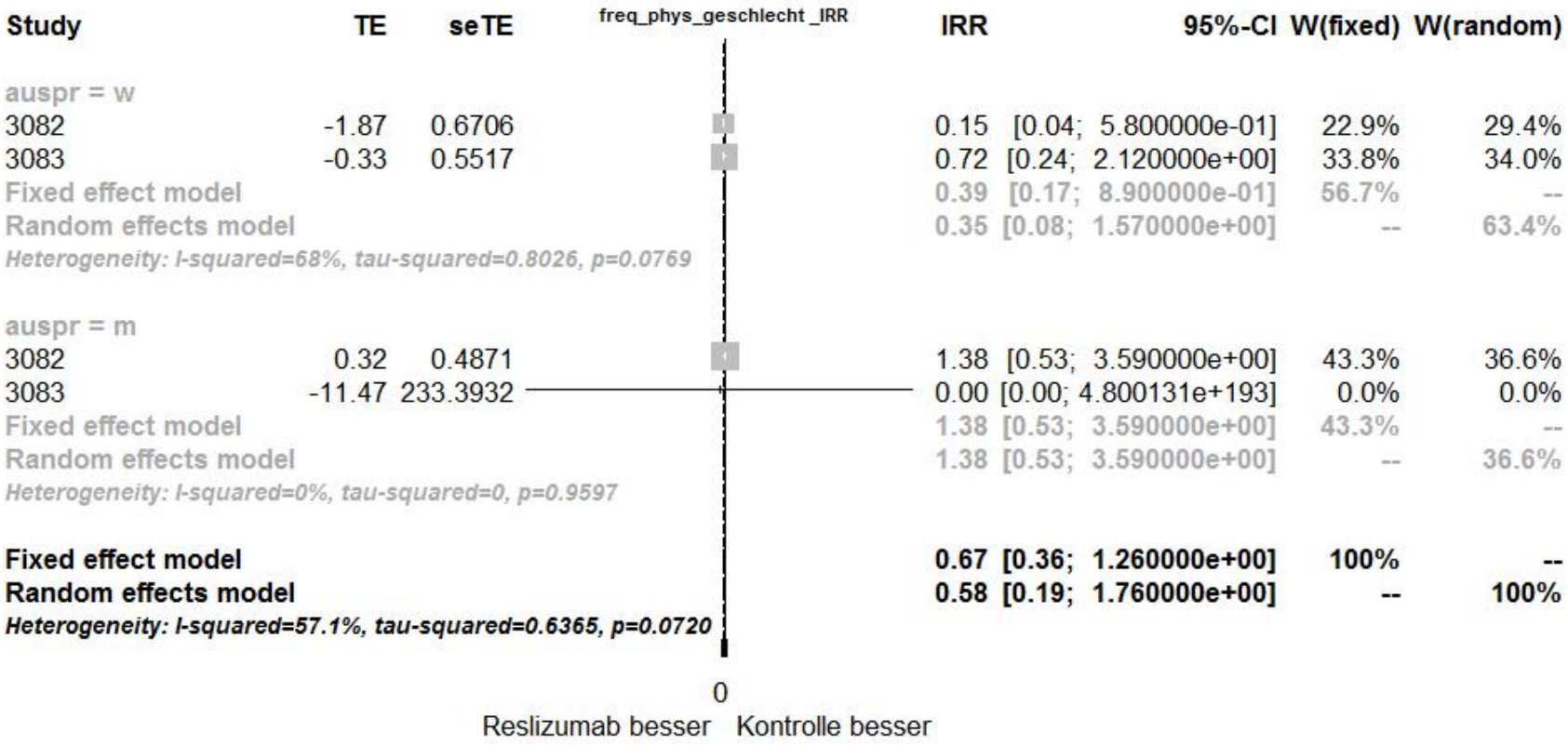


Abbildung 4-86: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

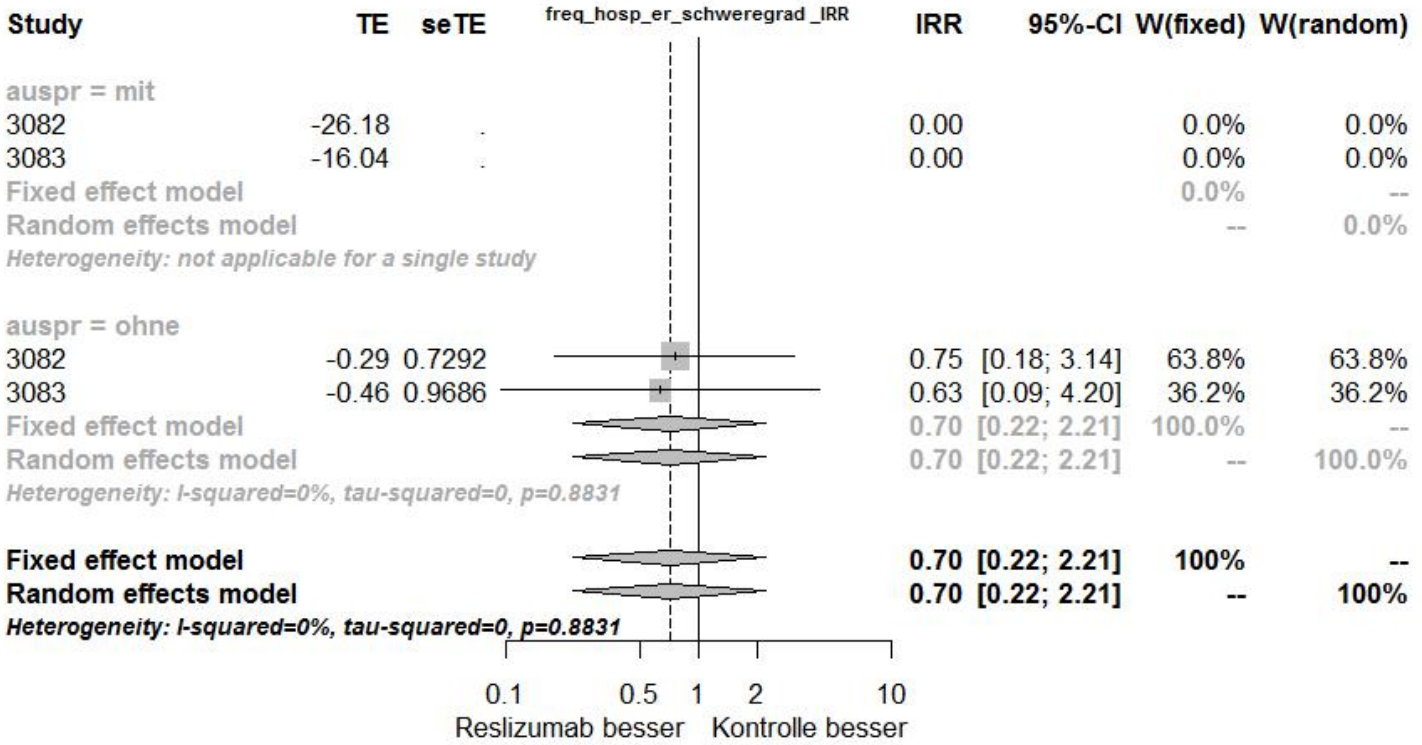


Abbildung 4-87: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

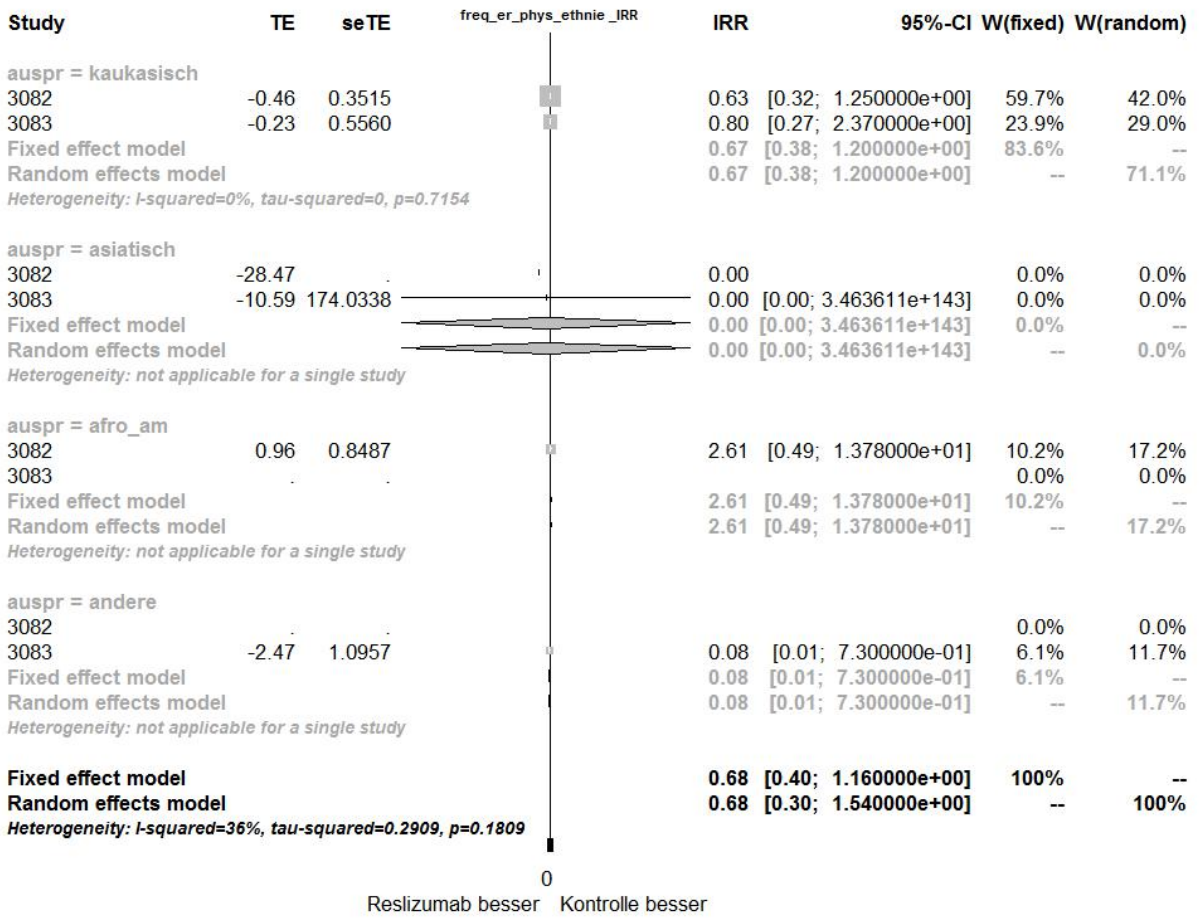


Abbildung 4-88: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs, für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

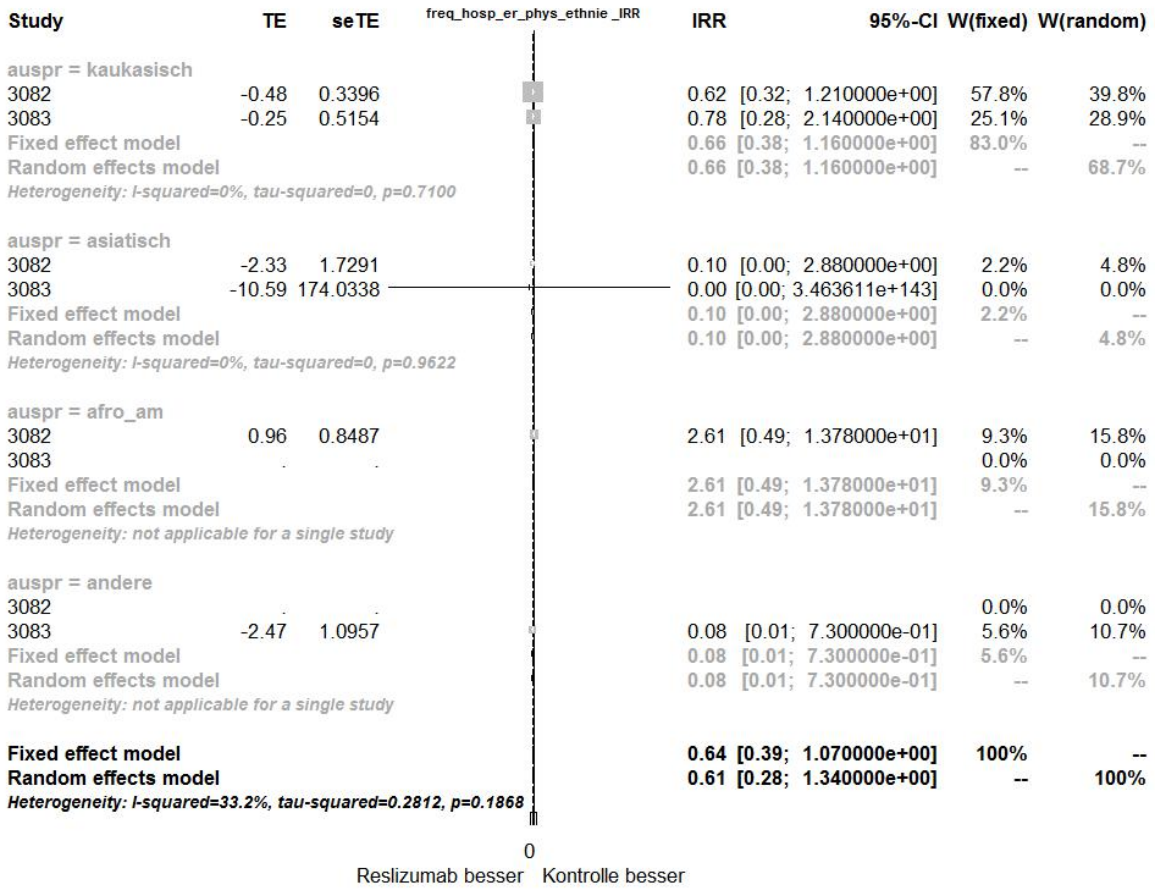


Abbildung 4-89: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: IRR

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die Subgruppe Geschlecht beobachtet (Tabelle 4-86).
Weder Männer noch Frauen zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-86).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führten“** wurde für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung beobachtet (Tabelle 4-86).
Kein Merkmal der Subgruppe zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-87).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die Subgruppe Ethnie beobachtet (Tabelle 4-86).
Lediglich die Kategorie „Patienten mit anderer Herkunft“ zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist (Abbildung 4-88).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Häufigkeiten von CAEs, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“** wurde für die Subgruppe Ethnie beobachtet (Tabelle 4-86).
Lediglich die Kategorie „Patienten mit anderer Herkunft“ zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist (Abbildung 4-89).

4.3.1.3.2.6 Subgruppen – Einzelstudien: Zeit bis zur ersten CAE

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Hazard Ratio							
C38072/3082	0,2496	0,7901	0,3476	0,9982	0,9337	0,9427	0,1981
C38072/3083	0,0386	0,1452	0,2347	0,0016	0,0196	0,3549	0,1663

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
C38072/3082	0,2363	0,8295	0,5834	0,4405	0,8826	0,8889	0,8687
C38072/3083	0,0364	0,1601	0,2482	0,0025	0,0187	0,3959	0,2095

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
C38072/3082	0,1360	0,3041	0,4773	0,7211	0,3241	0,8193	0,1428
C38072/3083	0,0480	0,0324	0,1005	0,0535	0,0513	0,5592	0,0019

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,2$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionstests „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“

Subgruppe **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** **Ja vs. nein**	**Schweregrad der Erkrankung[a]** **Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**Geographische Region[a]** **USA vs. Europa vs. Andere**	**Alter** **18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Geschlecht** **Weiblich vs. männlich**	**Ethnie** **Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
C38072/3082	0,3764	0,4027	0,3067	0,6685	0,9657	0,9052	0,3643
C38072/3083	0,0379	0,1467	0,2750	0,0030	0,0201	0,3024	0,2164

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
C38072/3082	0,1813	0,4951	0,5039	0,9956	0,2807	0,9121	0,5156
C38072/3083	0,0529	0,0550	0,0691	0,0657	0,0796	0,5628	0,0038

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
C38072/3082	0,2405	0,8766	0,2657	0,7034	0,3299	0,8955	0,2086
C38072/3083	0,0537	0,0483	0,0828	0,0722	0,0824	0,4441	0,0053

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-99: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten klinischen Asthmaexazerbation (CAE)“

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1360		
ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	# CAEs	5	2
		Median (Wochen)	37,21	54,36
		HR	0,5735 [0,1809; 1,8182] p = 0,3450	
	Tiotropium Nein	# CAEs	28	23
		Median (Wochen)	53,93	54,07
		HR	1,0908 [0,7640; 1,5574] p = 0,6324	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0480		
ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,57	53,79
		HR	4,4290 [0,8807; 22,2720] p = 0,0709	
	Tiotropium Nein	# CAEs	21	12
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6969 [0,4628; 1,0495] p = 0,0838	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1813		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	# CAEs	5	3
		Median (Wochen)	37,21	54,36
		HR	0,5735 [0,1809; 1,8182] p = 0,3450	
	Tiotropium	# CAEs	39	26

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Nein	Median (Wochen)	53,64	54,00
		HR	1,0129 [0,7114; 1,4421] p = 0,9434	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0529		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,57	53,79
		HR	4,4290 [0,8807; 22,2720] p = 0,0709	
	Tiotropium Nein	# CAEs	24	13
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6975 [0,4642; 1,0480] p = 0,0829	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0386		
Hospitalisierung	Tiotropium Ja	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,57	53,79
		HR	4,4290 [0,8807; 22,2720] p = 0,0709	
	Tiotropium Nein	# CAEs	3	1
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,7204 [0,4755; 1,0916] p = 0,1220	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0364		
Notfallbehandlung	Tiotropium Ja	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,57	53,79
		HR	4,4290 [0,8807; 22,2720] p = 0,0709	
	Tiotropium	# CAEs	3	1

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Nein	Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,7071 [0,4671; 1,0705] p = 0,1014	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0379		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	Tiotropium Ja	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,57	53,79
		HR	4,4290 [0,8807; 22,2720] p = 0,0709	
	Tiotropium Nein	# CAEs	5	2
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6980 [0,4614; 1,0557] p = 0,0885	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0537		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Tiotropium Ja	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,57	53,79
		HR	4,4290 [0,8807; 22,2720] p = 0,0709	
	Tiotropium Nein	# CAEs	26	14
		Median (Wochen)	54,00	54,14
		HR	0,6875 [0,4579; 1,0323] p = 0,0708	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,1452		
Hospitalisierung	LTRA oder Chromone Ja	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	1,3845 [0,6683; 2,8679] p = 0,3813	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	LTRA oder Chromone Nein	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,14	54,21
		HR	0,6849 [0,4286; 1,0943] p = 0,1134	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0324		
ungeplanter Arztbesuch	LTRA oder Chromone Ja	# CAEs	0	1
		Median (Wochen)	54,29	54,00
		HR	1,6557 [0,7904; 3,4682] p = 0,1814	
	LTRA oder Chromone Nein	# CAEs	21	11
		Median (Wochen)	53,86	54,14
		HR	**0,6088 [0,3837; 0,9660] p = 0,0351**	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,1601		
Notfallbehandlung	LTRA oder Chromone Ja	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	1,3263 [0,6435; 2,7333] p = 0,4441	
	LTRA oder Chromone Nein	# CAEs	1	1
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6784 [0,4243; 1,0849] p = 0,1053	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,1467		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	LTRA oder Chromone Ja	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	1,3263 [0,6435; 2,7333] p = 0,4441	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	LTRA oder Chromone Nein	# CAEs	3	2
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6665 [0,4171; 1,0649] p = 0,0897	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0550		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	LTRA oder Chromone Ja	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,29	54,00
		HR	1,5090 [0,7295; 3,1213] p = 0,2672	
	LTRA oder Chromone Nein	# CAEs	22	12
		Median (Wochen)	53,86	54,14
		HR	0,6254 [0,3945; 0,9914] p = 0,0459	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0483		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	LTRA oder Chromone Ja	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,29	54,00
		HR	1,5090 [0,7295; 3,1213] p = 0,2673	
	LTRA oder Chromone Nein	# CAEs	24	13
		Median (Wochen)	53,86	54,14
		HR	**0,6119 [0,3862; 0,9695] p = 0,0365**	
Schweregrad der Erkrankung				
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,1005		
ungeplanter Arztbesuch	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	# CAEs	3	1
		Median (Wochen)	53,71	54,36

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		HR	**0,2608 [0,0767; 0,8873] p = 0,0314**	
	Hochdosierte ICS + LABA	# CAEs	18	11
		Median (Wochen)	54,14	54,00
		HR	0,9047 [0,5981; 1,3685] p = 0,6353	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0691		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	# CAEs	4	1
		Median (Wochen)	53,29	54,36
		HR	**0,2519 [0,0756; 0,8387] p = 0,0247**	
	Hochdosierte ICS + LABA	# CAEs	20	12
		Median (Wochen)	54,14	54,00
		HR	0,9113 [0,6032; 1,3768] p = 0,6591	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0828		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	# CAEs	4	1
		Median (Wochen)	53,29	54,36
		HR	**0,2519 [0,0756; 0,8387] p = 0,0247**	
	Hochdosierte ICS + LABA	# CAEs	22	13
		Median (Wochen)	54,14	54,00
		HR	0,8942 [0,5925; 1,3496] p = 0,5945	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
Geographische Region				
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0016		
Hospitalisierung	USA	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,50	47,14
		HR	5,4634 [0,5816; 51,3256] p = 0,1374	
	Europa	# CAEs	3	1
		Median (Wochen)	54,14	54,29
		HR	**0,5972 [0,3642; 0,9791] p = 0,0410**	
	Andere	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	1,1554 [0,5164; 2,5851] p = 0,7251	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0025		
Notfallbehandlung	USA	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,50	47,14
		HR	5,4634 [0,5816; 51,3256] p = 0,1374	
	Europa	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,21	54,29
		HR	**0,6068 [0,3696; 0,9962] p = 0,0483**	
	Andere	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	0,9629 [0,4389; 2,1125] p = 0,9248	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0535		
ungeplanter Arztbesuch	USA	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	34,43	47,14
		HR	2,0351 [0,3637; 11,3882] p = 0,4187	
	Europa	# CAEs	11	12
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6908 [0,4248; 1,1234] p = 0,1360	
	Andere	# CAEs	8	0
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,7208 [0,3285; 1,5819] p = 0,4143	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0030		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	USA	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,50	47,14
		HR	5,4634 [0,5816; 51,3256] p = 0,1374	
	Europa	# CAEs	3	1
		Median (Wochen)	54,14	54,29
		HR	**0,5972 [0,3642; 0,9791] p = 0,0410**	
	Andere	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	0,9629 [0,4389; 2,1125] p = 0,9248	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0657		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	USA	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	34,43	47,14
		HR	2,0351 [0,3637; 11,3882] p = 0,4187	
	Europa	# CAEs	12	12
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6839 [0,4211; 1,1108] p = 0,1247	
	Andere	# CAEs	10	1
		Median (Wochen)	53,14	54,14
		HR	0,7314 [0,3367; 1,5891] p = 0,4295	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0722		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	USA	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	34,43	47,14
		HR	2,0351 [0,3637; 11,3882] p = 0,4187	
	Europa	# CAEs	14	13
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6722 [0,4143; 1,0907] p = 0,1078	
	Andere	# CAEs	10	1
		Median (Wochen)	53,14	54,14
		HR	0,7314 [0,3367; 1,5891] p = 0,4295	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Alter				
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0196		
Hospitalisierung	18 – 64 Jahre	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	0,6945 [0,4545; 1,0610] p = 0,0918	
	≥ 65 Jahre	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,64	54,00
		HR	4,5975 [0,8097; 26,1048] p = 0,0851	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0513		
ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	# CAEs	20	12
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6859 [0,4523; 1,0401] p = 0,0759	
	≥ 65 Jahre	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,29	54,00
		HR	3,6632 [0,6617; 20,2784] p = 0,1370	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0187		
Notfallbehandlung	18 – 64 Jahre	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	0,6817 [0,4467; 1,0405] p = 0,0757	
	≥ 65 Jahre	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,64	54,00

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		HR	4,5975 [0,8097; 26,1048] p = 0,0851	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0201		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	18 – 64 Jahre	# CAEs	4	2
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6720 [0,4406; 1,0250] p = 0,0650	
	≥ 65 Jahre	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,64	54,00
		HR	4,5975 [0,8097; 26,1048] p = 0,0851	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0796		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	# CAEs	22	13
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6936 [0,4581; 1,0502] p = 0,0839	
	≥ 65 Jahre	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	54,29	54,00
		HR	2,2141 [0,4829; 10,1527] p = 0,3063	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0824		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	18 – 64 Jahre	# CAEs	24	14
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,6828 [0,4512; 1,0332] p = 0,0710	
	≥ 65 Jahre	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	54,29	54,00

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		HR	2,2141 [0,4829; 10,1527] p = 0,3063	
Ethnie				
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1981		
Hospitalisierung	Kaukasier	# CAEs	2	1
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	1,0652 [0,7341; 1,5455] p = 0,7395	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,14	54,29
		HR	NBB	
	Asiaten	# CAEs	1	1
		Median (Wochen)	56,43	53,07
		HR	1,9068 [0,5374; 6,7657] p = 0,3178	
Studie C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1428		
ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	# CAEs	32	22
		Median (Wochen)	53,79	54,14
		HR	0,8753 [0,6103; 1,2554] p = 0,4693	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	# CAEs	0	3
		Median (Wochen)	55,14	44,43
		HR	NBB	
	Asiaten	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	56,43	53,71

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		HR	0,9897 [0,2717; 3,6052] p = 0,9875	
Studie C38072/3083				
Hospitalisierung	p-Wert des Interaktionstests: 0,1663			
	Kaukasier	# CAEs	3	1
		Median (Wochen)	54,29	54,14
		HR	0,7265 [0,4643; 1,1365] p = 0,1617	
	Asiaten	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,43	53,86
		HR	2,1798 [0,7469; 6,3620] p = 0,1539	
	Andere*	# CAEs	0	0
		Median (Wochen)	54,14	54,21
		HR	0,4798 [0,0910; 2,5295] p = 0,3866	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0019		
ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	# CAEs	16	12
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,7501 [0,4824; 1,1664] p = 0,2017	
	Asiaten	# CAEs	1	0
		Median (Wochen)	54,21	53,86
		HR	1,8461 [0,6381; 5,3408] p = 0,2580	
	Andere*	# CAEs	4	0
		Median (Wochen)	10,57	54,21

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		HR	0,0000 [0,0000; NBB] p = 0,9975	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0038		
kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	# CAEs	18	12
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,7431 [0,4784; 1,1543] p = 0,1864	
	Asiaten	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	54,21	53,86
		HR	1,6518 [0,5815; 4,6919] p = 0,3461	
	Andere*	# CAEs	4	1
		Median (Wochen)	10,57	54,14
		HR	HR: 0,0000 [0,0000; NBB] p = 0,9975	
Studie C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0053		
kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	Kaukasier	# CAEs	20	13
		Median (Wochen)	54,14	54,14
		HR	0,7308 [0,4707; 1,1344] p = 0,1621	
	Asiaten	# CAEs	2	0
		Median (Wochen)	54,21	53,86
		HR	1,6518 [0,5815; 4,6919] p = 0,3461	
	Andere*	# CAEs	4	1
		Median (Wochen)	10,57	54,14
		HR	0,0000 [0,0000; NBB] p = 0,9975	

Subgruppenergebnisse – Zeit bis zur ersten CAE

	SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**

[1] Umfasst sog. bestätigte CAEs (clinical asthma exacerbations, klinische Asthmaexazerbationen), die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Gruppe „Andere“ berücksichtigt

CAE = klinische Asthmaexazerbation (clinical asthma exacerbation), N = Gesamtanzahl der Patienten, HR = Hazard Ratio, NBB = Nicht berechenbar, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“** wurde für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-93). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich bei den drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Alter in Studie C38072/3083.
Kein Merkmal der Subgruppen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 4-99).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“** wurde für die Subgruppe Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-94). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich bei den drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Alter in Studie C38072/3083.
Europäer in der Subgruppe geographische Region zeigten ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-99). Auch hier ist dabei nochmals zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die übrigen Kategorien nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-95). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Alter in Studie C38072/3083 beobachtet. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich bei den beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie in Studie C38072/3083.
Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn sowie Patienten mit Schweregrad GINA Therapiestufe 5 (mit OCS) zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-99). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte“** wurde für die Subgruppe Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-96). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich bei den drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Alter in Studie C38072/3083.
Europäer in der Subgruppe geographische Region zeigten ein signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-99). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“** wurde für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-97). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die fünf Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Alter in Studie C38072/3083 beobachtet. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich bei der Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083.
Patienten mit Schweregrad GINA Therapiestufe 5 (mit OCS) zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-99). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“** wurde für die fünf Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Alter in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-98). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich bei der Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083.
Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn sowie Patienten mit Schweregrad GINA Therapiestufe 5 (mit OCS) zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-99). Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

4.3.1.3.2.7 Subgruppen – Meta-Analyse: Zeit bis zur ersten CAE

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,5393	0,3252	0,2518	0,6810	0,0824	0,5910	0,1305

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,5438	0,2894	0,3472	0,8230	0,0612	0,5623	0,6097

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,6249	0,5962	0,2504	0,4216	0,0534	0,4946	0,2081

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,4472	0,1140	0,2120	0,8423	0,0684	0,5297	0,3737

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,5992	0,5320	0,2324	0,7612	0,0880	0,5290	0,4283

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Zeit bis zur ersten CAE für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,5496	0,3175	0,1586	0,6111	0,1004	0,4366	0,2272

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

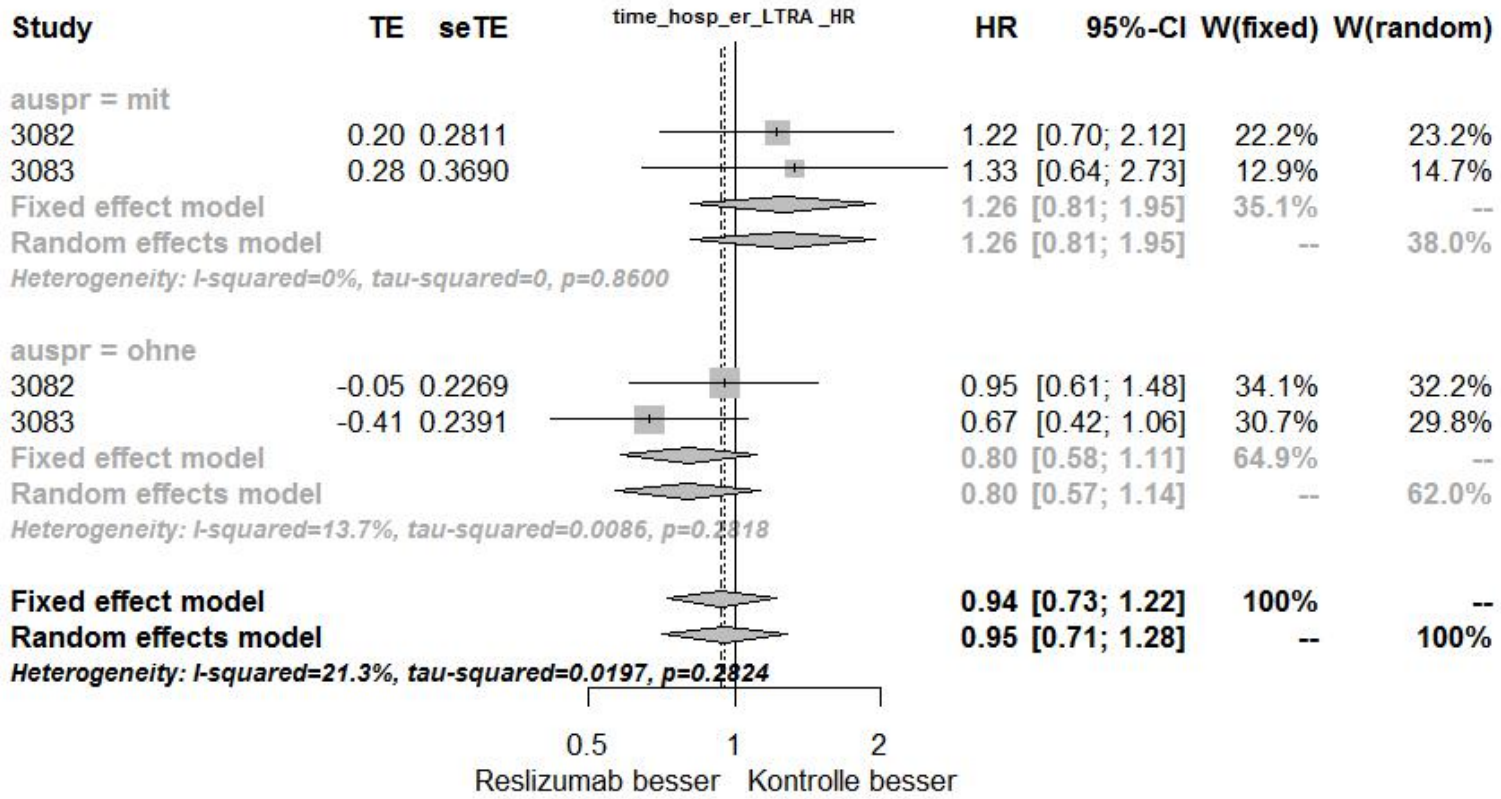


Abbildung 4-90: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

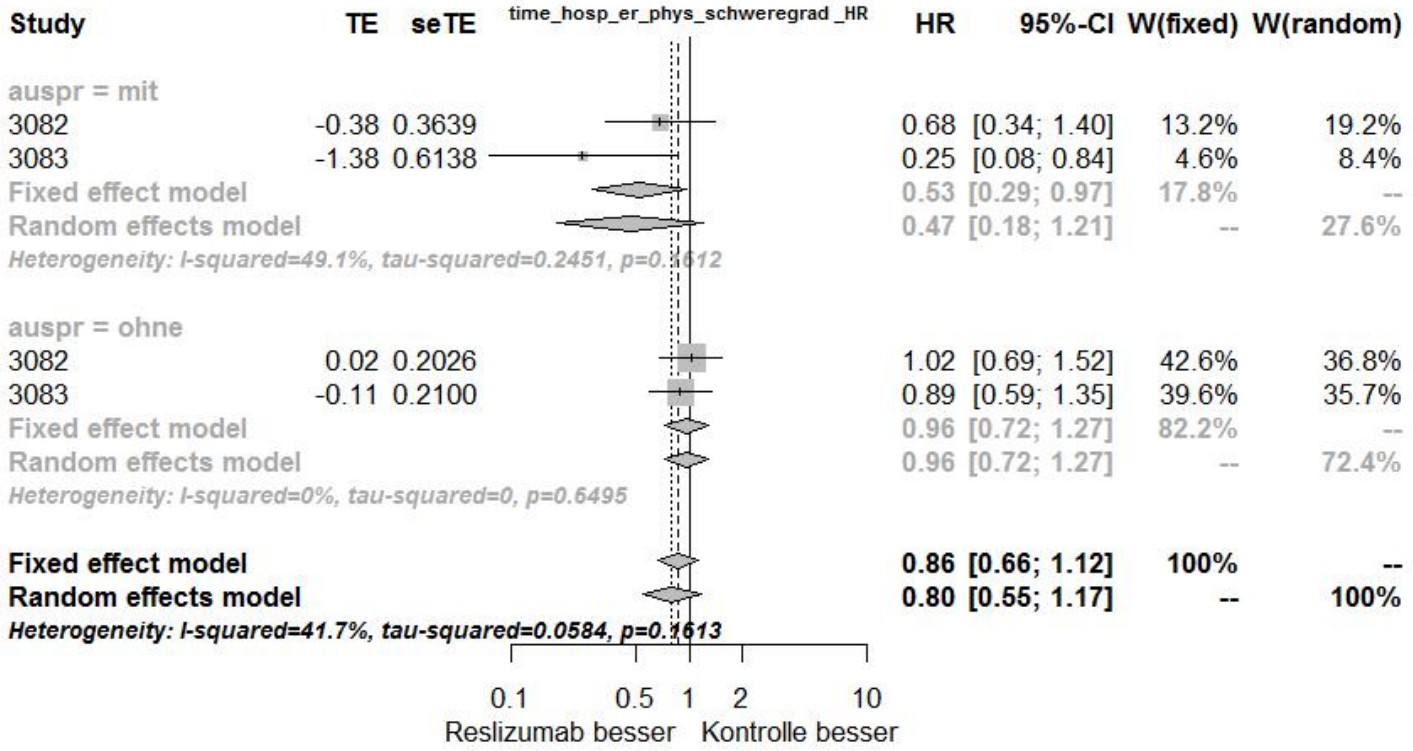


Abbildung 4-91: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

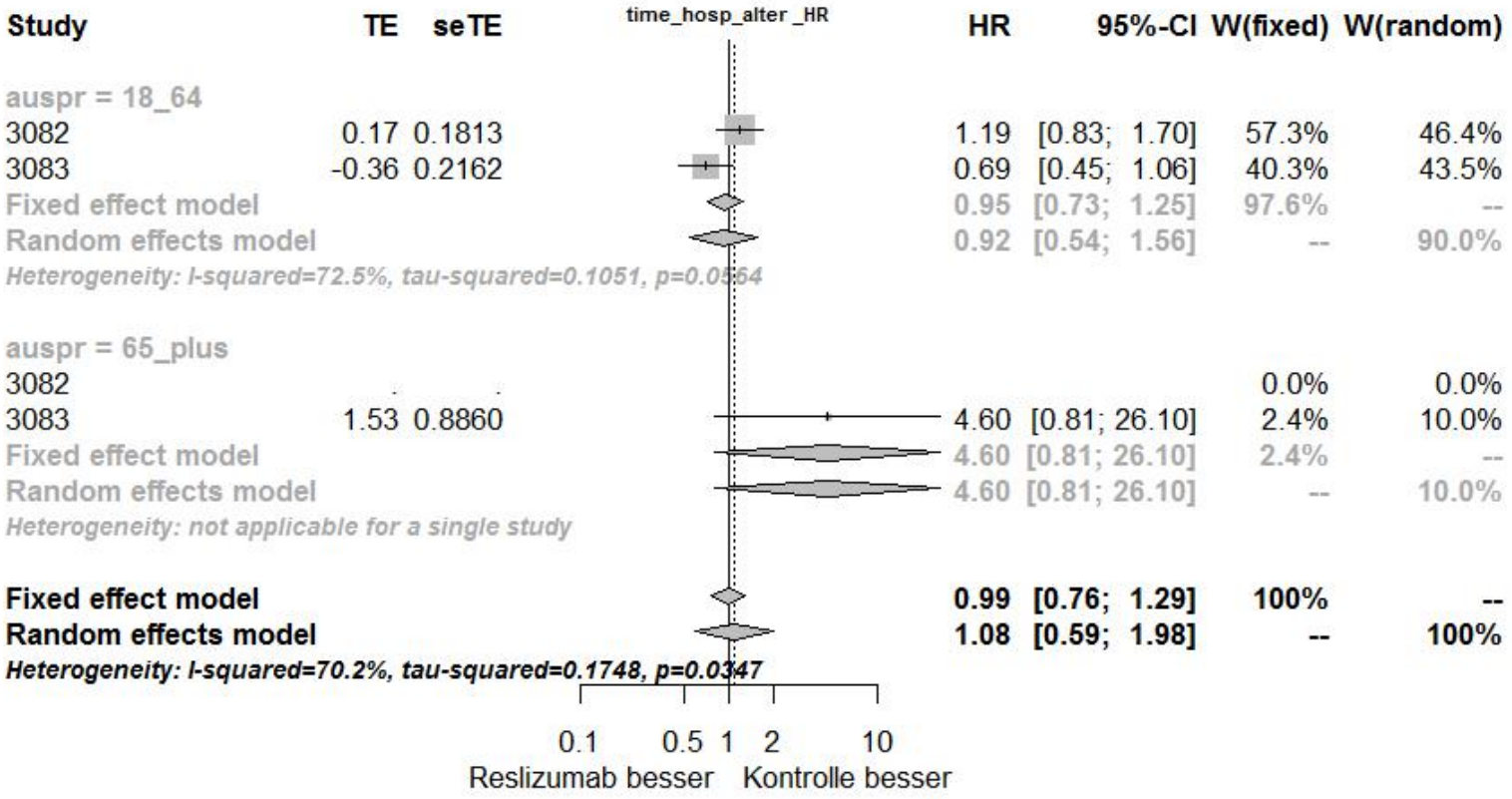


Abbildung 4-92: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

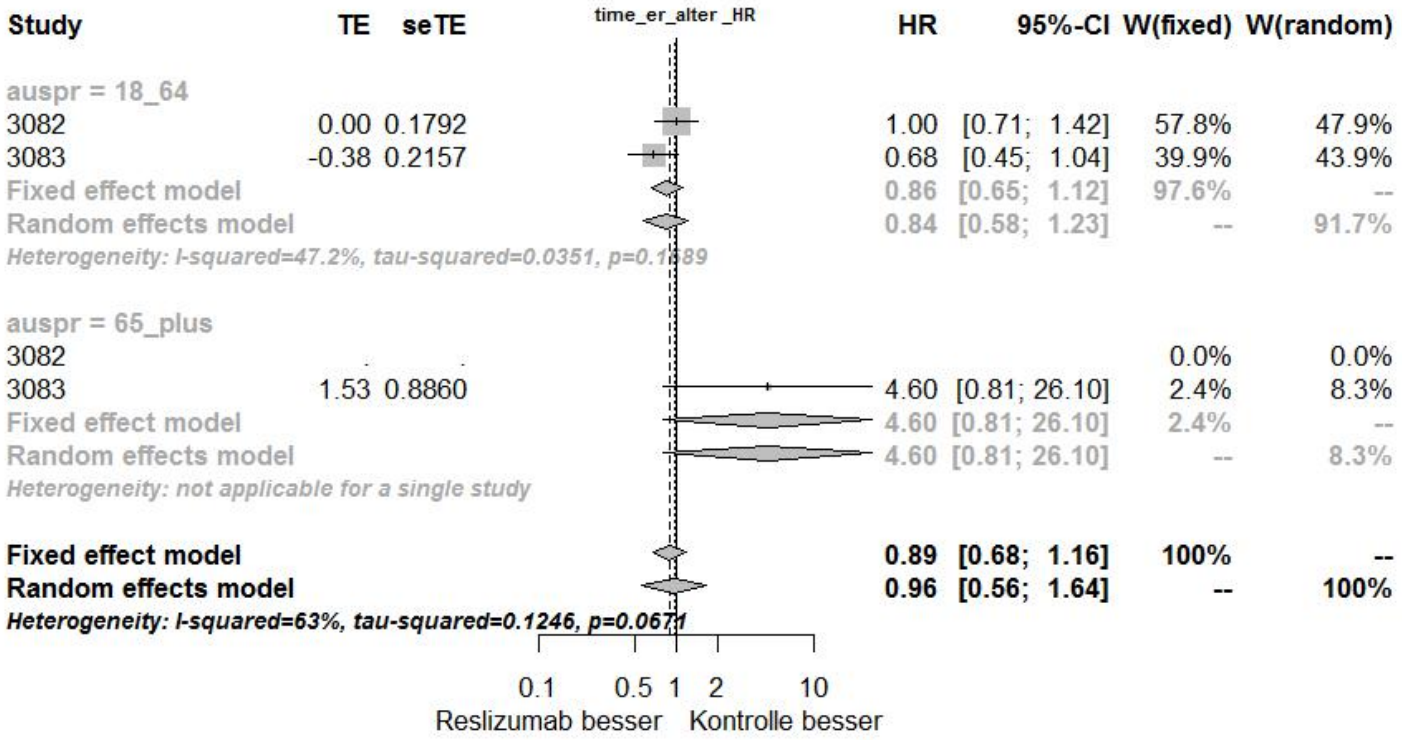


Abbildung 4-93: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

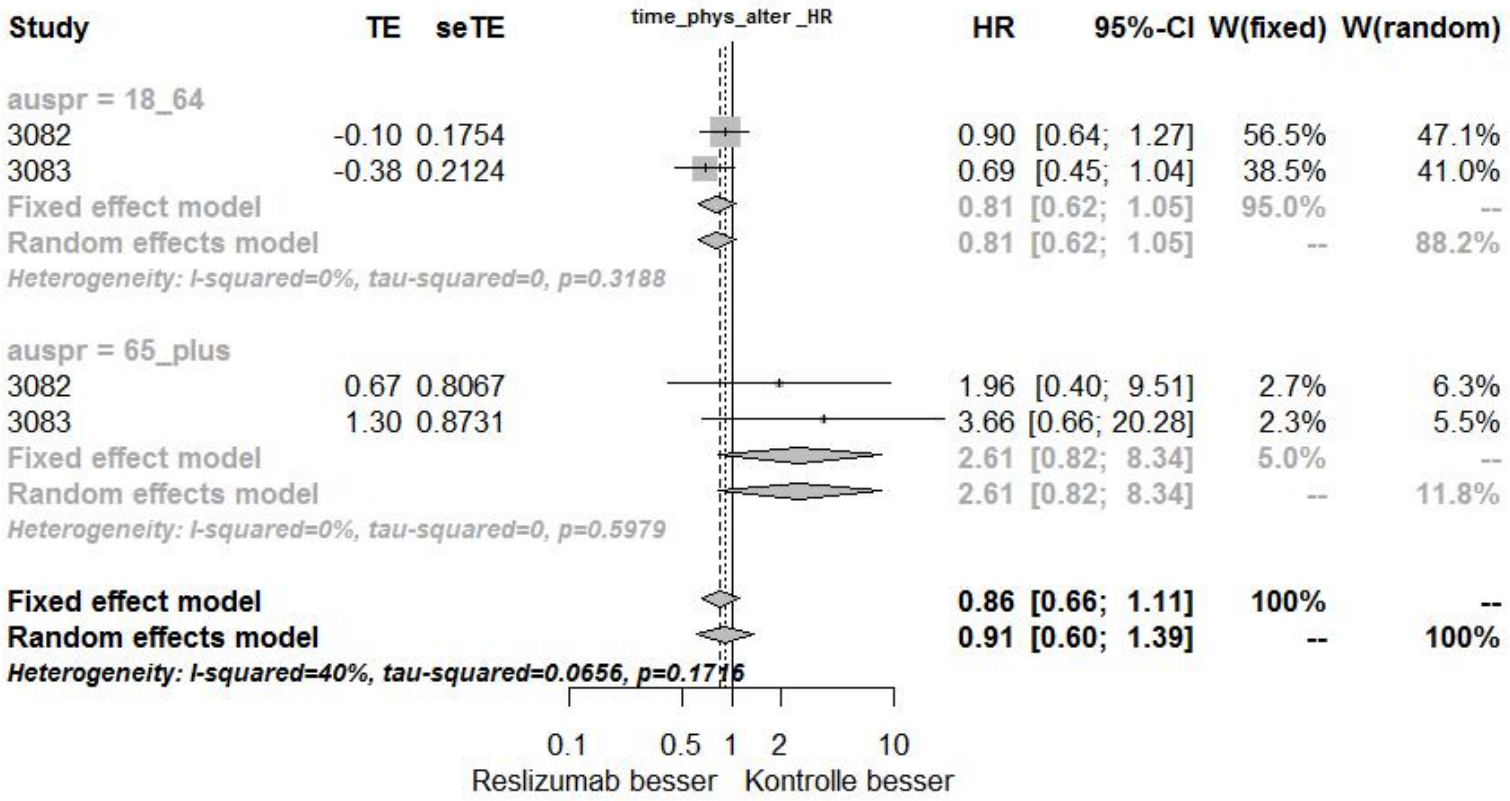


Abbildung 4-94: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

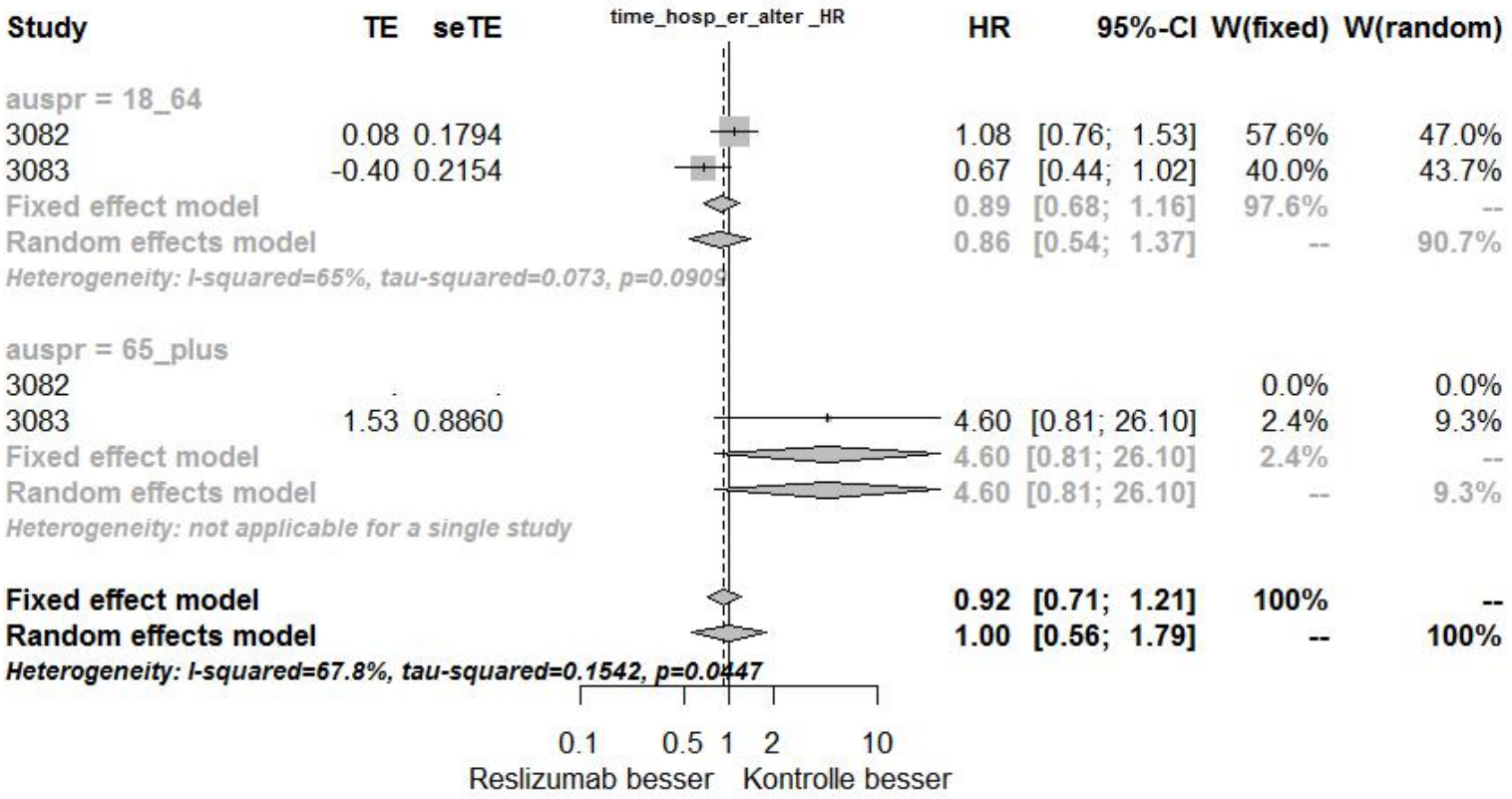


Abbildung 4-95: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

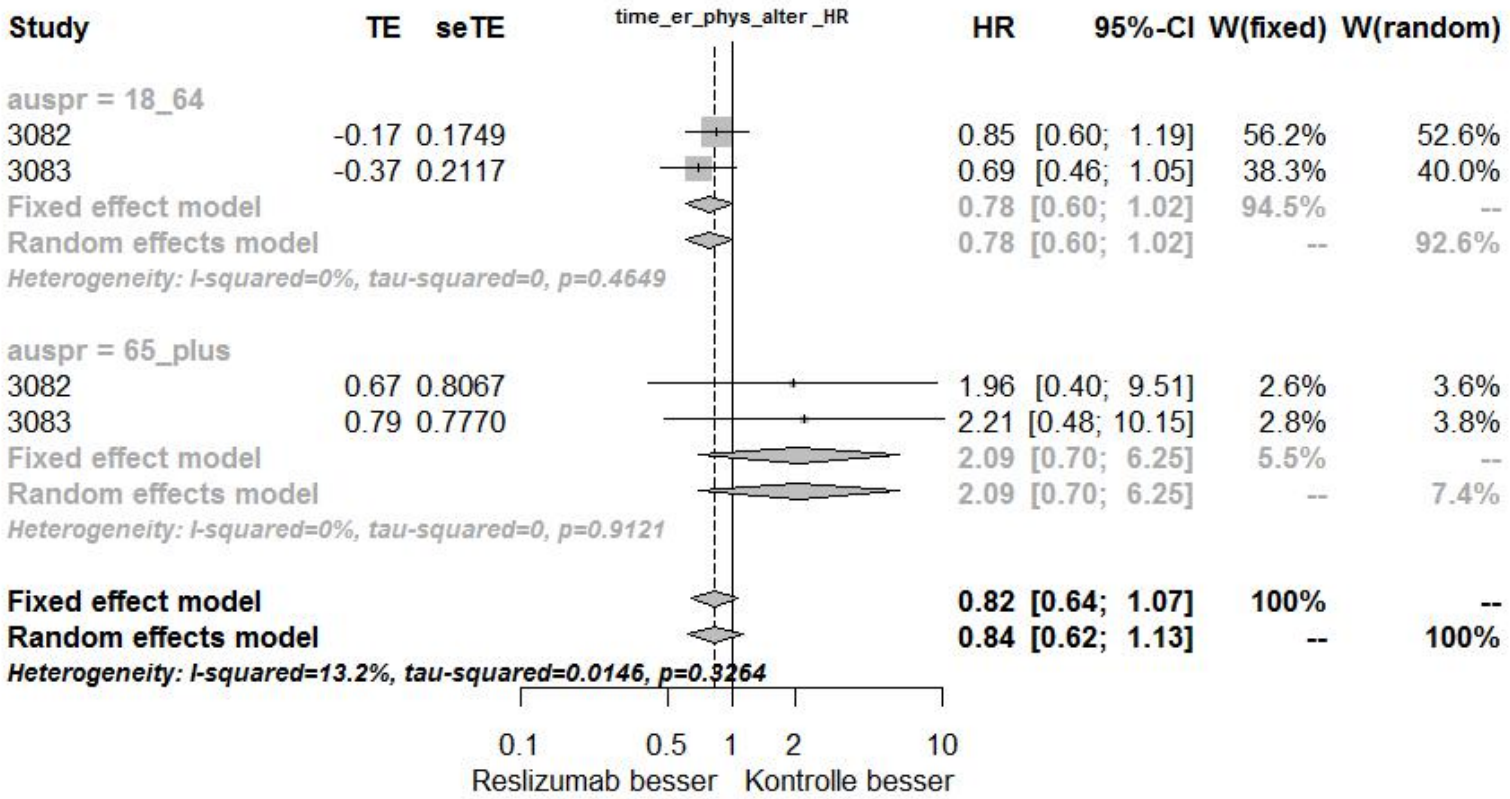


Abbildung 4-96: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

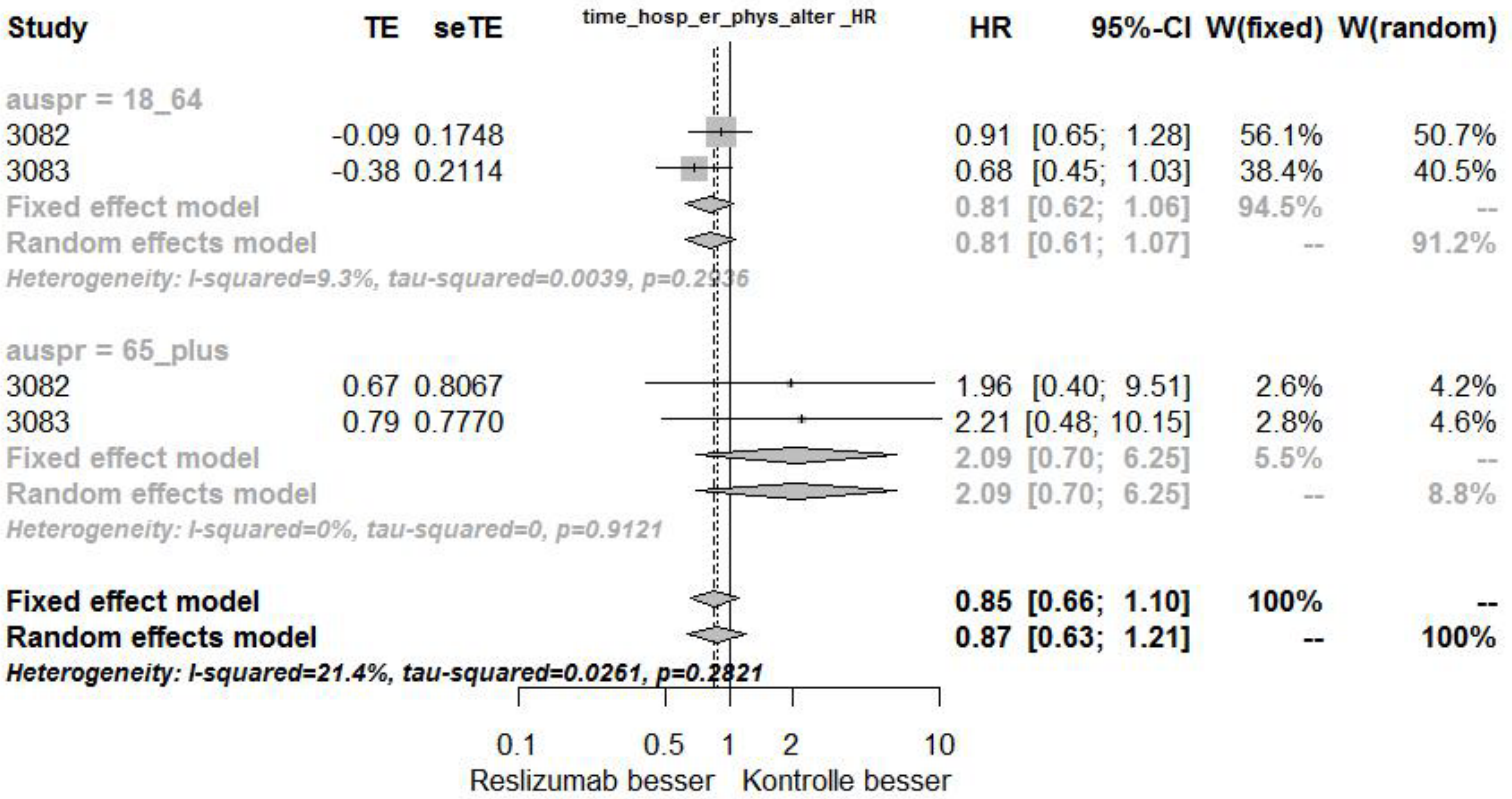


Abbildung 4-97: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

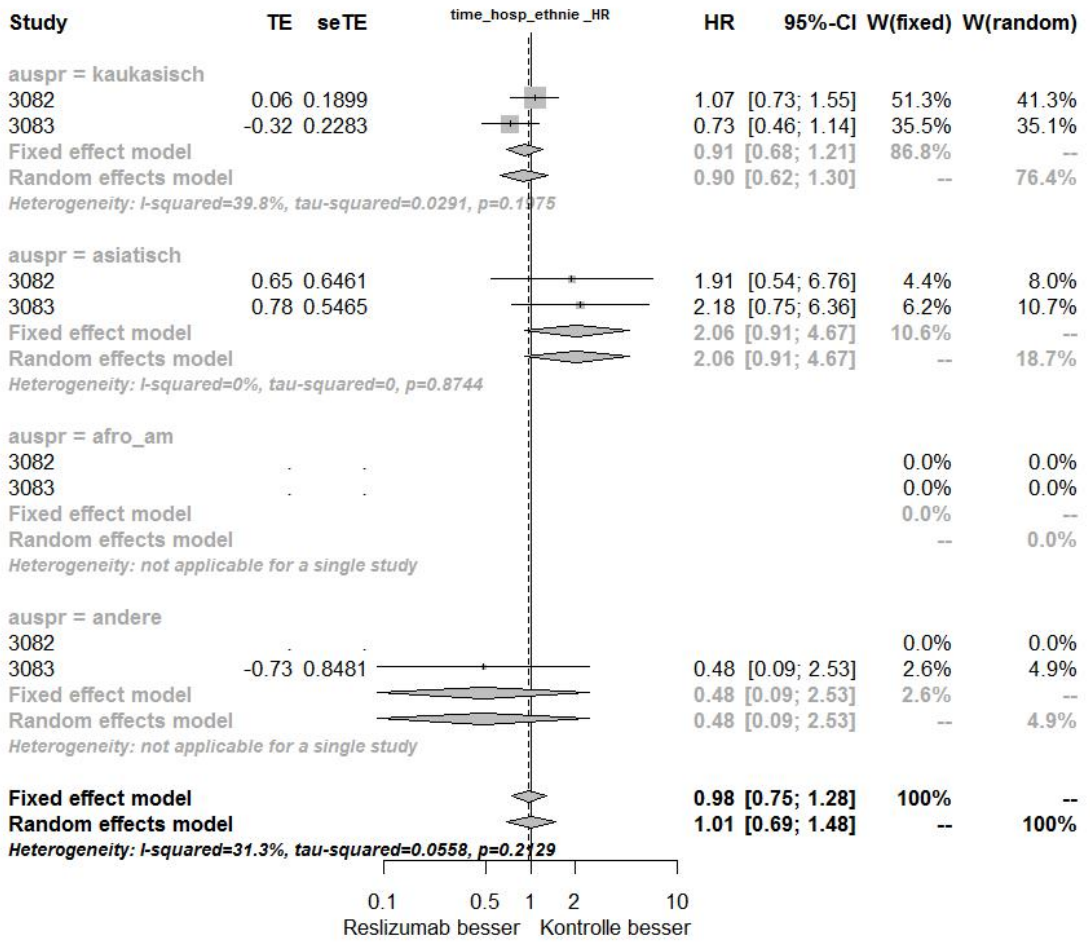


Abbildung 4-98: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: HR

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung führte“** wurde für die beiden Subgruppen Alter und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-100).
Kein Merkmal der Subgruppen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-92 und Abbildung 4-98).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung führte“, „Zeit bis zur ersten CAE, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führte“** und **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“** wurde für die Subgruppe Alter beobachtet (Tabelle 4-101, Tabelle 4-102 und Tabelle 4-104).
Weder 18 – 64-Jährige noch ≥ 65-Jährige zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-93, Abbildung 4-94 und Abbildung 4-96).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führte“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Alter beobachtet (Tabelle 4-103).
Kein Merkmal der Subgruppen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-95).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt und **„Zeit bis zur ersten CAE, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führte“** wurde für die Subgruppe Alter beobachtet (Tabelle 4-105).
Kein Merkmal der Subgruppen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-91).

4.3.1.3.2.8 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des ASUI

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
LS MW-Differenz zu Woche 52							
C38072/3082	0,6071	0,4582	0,5442	0,9555	0,5518	0,5703	0,8902
C38072/3083	0,1656	0,1414	0,1097	0,0535	0,7190	0,4439	0,0551
LS MW-Differenz über 52 Wochen							
C38072/3082	0,2127	0,4230	0,9527	0,3195	0,3259	0,8437	0,0063
C38072/3083	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,9644	0,4947	< 0,0001
LS MW-Differenz zu Studienende							
C38072/3082	0,8195	0,3552	0,1970	0,9601	0,5458	0,5403	0,9483
C38072/3083	0,1008	0,2139	0,3229	0,0565	0,6479	0,3086	0,0248

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-107: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores“

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3083				
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,1656			
	Tiotropium Ja	n	6	4
		LS MW (SE)	0,283 (0,071)	0,246 (0,087)
		LS MW-Differenz	-0,037 [-0,296;0,222] p = 0,7530	
	Tiotropium Nein	n	53	46
		LS MW (SE)	0,106 (0,032)	0,285 (0,034)
		LS MW-Differenz	**0,179 [0,086; 0,271] p = 0,0002**	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Tiotropium Ja	n	6	6
		LS MW (SE)	0,251 (0,026)	0,202 (0,030)
		LS MW-Differenz	-0,050 [-0,128; 0,029] p = 0,2111	
	Tiotropium Nein	n	61	53
		LS MW (SE)	0,104 (0,009)	0,236 (0,009)
		LS MW-Differenz	**0,132 [0,107; 0,156] p < 0,0001**	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,1008			
	Tiotropium Ja	n	6	6
		LS MW (SE)	0,283 (0,073)	0,173 (0,073)
		LS MW-Differenz	-0,109 [0,339; 0,120] p = 0,3142	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Tiotropium Nein	n	61	53
		LS MW (SE)	0,122 (0,032)	0,258 (0,034)
		LS MW-Differenz	**0,136 [0,043; 0,229] p = 0,0044**	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
C38072/3083				
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,1414			
	LTRA oder Chromone Ja	n	20	14
		LS MW (SE)	0,187 (0,057)	0,248 (0,069)
		LS MW-Differenz	0,061 [-0,121; 0,243] p = 0,4987	
	LTRA oder Chromone Nein	n	39	36
		LS MW (SE)	0,092 (0,034)	0,295 (0,036)
		LS MW-Differenz	**0,203 [0,104; 0,302] p = 0,0001**	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	LTRA oder Chromone Ja	n	21	17
		LS MW (SE)	0,180 (0,016)	0,215 (0,018)
		LS MW-Differenz	0,035 [-0,012; 0,082] p = 0,1485	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46	42
		LS MW (SE)	0,088 (0,009)	0,240 (0,010)
		LS MW-Differenz	**0,152 [0,125; 0,178] p < 0,0001**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3083				
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,1097			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	7	9
		LS MW (SE)	0,002 (0,104)	0,332 (0,092)
		LS MW-Differenz	**0,331 [0,034; 0,628] p = 0,0316**	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	52	41
		LS MW (SE)	0,141 (0,031)	0,271 (0,034)
		LS MW-Differenz	**0,130 [0,038; 0,221] p = 0,0059**	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8	10
		LS MW (SE)	0,043 (0,026)	0,285 (0,022)
		LS MW-Differenz	**0,242 [0,174; 0,309] p < 0,0001**	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	59	49
		LS MW (SE)	0,128 (0,009)	0,221 (0,010)
		LS MW-Differenz	**0,093 [0,068; 0,118] p < 0,0001**	
Geographische Region				
C38072/3083				
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,0535			
	USA	n	2	2
		LS MW (SE)	0,017 (0,013)	0,186 (0,013)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	**0,168 [0,092; 0,245] p = 0,0110**	
	Europa	n	41	35
		LS MW (SE)	0,107 (0,038)	0,332 (0,041)
		LS MW-Differenz	**0,224 [0,114; 0,335] p = 0,0001**	
	Andere	n	16	13
		LS MW (SE)	0,181 (0,047)	0,162 (0,052)
		LS MW-Differenz	-0,019 [-0,162; 0,125] p = 0,7911	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	-0,025 (0,021)	0,080 (0,021)
		LS MW-Differenz	**0,106 [0,045; 0,166] p = 0,0008**	
	Europa	n	45	41
		LS MW (SE)	0,114 (0,010)	0,269 (0,011)
		LS MW-Differenz	**0,155 [0,126; 0,185] p < 0,0001**	
	Andere	n	18	14
		LS MW (SE)	0,152 (0,014)	0,163 (0,015)
		LS MW-Differenz	0,011 [-0,029; 0,052] p = 0,5898	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	-0,021 (0,100)	0,050 (0,100)
		LS MW-Differenz	0,070 [-0,275; 0,416] p = 0,6360	
	Europa	n	45	41

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW (SE)	0,119 (0,038)	0,301 (0,039)
		LS MW-Differenz	**0,182 [0,073; 0,290] p = 0,0013**	
	Andere	n	18	14
		LS MW (SE)	0,216 (0,048)	0,158 (0,054)
		LS MW-Differenz	-0,058 [-0,206; 0,090] p = 0,4280	
Ethnie				
C38072/3082				
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0063			
	Kaukasier	n	67	69
		LS MW (SE)	0,148 (0,008)	0,237 (0,008)
		LS MW-Differenz	**0,089 [0,067; 0,110] p < 0,0001**	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4	3
		LS MW (SE)	0,029 (0,021)	-0,013 (0,024)
		LS MW-Differenz	-0,042 [-0,105; 0,021] p = 0,1889	
	Asiaten	n	4	8
		LS MW (SE)	0,212 (0,038)	0,211 (0,030)
		LS MW-Differenz	-0,000 [-0,096; 0,096] p = 0,9971	
C38072/3083				
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,0551			
	Kaukasier	n	47	38
		LS MW (SE)	0,101 (0,034)	0,320 (0,038)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	**0,218 [0,116; 0,320] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	10	6
		LS MW (SE)	0,223 (0,063)	0,156 (0,081)
			-0,067 [-0,286; 0,153] p = 0,5252	
	Andere*	n	2	6
		LS MW (SE)	0,174 (0,101)	0,168 (0,058)
			-0,006 [-0,291; 0,278] p = 0,9599	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	0,110 (0,009)	0,258 (0,010)
		LS MW-Differenz	**0,148 [0,121; 0,176] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	11	7
		LS MW (SE)	0,166 (0,019)	0,157 (0,024)
		LS MW-Differenz	-0,008 [-0,068; 0,051] p = 0,7806	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	0,088 (0,036)	0,147 (0,022)
		LS MW-Differenz	0,059 [-0,024; 0,142] p = 0,1607	
Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,0248			
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	0,105 (0,034)	0,283 (0,037)
		LS MW-Differenz	**0,178 [0,077; 0,279] p = 0,0007**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ASUI-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Asiaten	n	11	7
		LS MW (SE)	0,227 (0,056)	0,149 (0,070)
		LS MW-Differenz	-0,078 [-0,269; 0,113] p = 0,3996	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	0,360 (0,125)	0,168 (0,089)
		LS MW-Differenz	-0,192 [-0,555; 0,171] p = 0,2506	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, LS MW = least squares Mittelwert, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ASUI zu Woche 52“** wurde für die fünf Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-106).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ASUI über 52 Wochen“** wurde für die fünf Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-106). Für die Subgruppe Ethnie zeigte sich ebenfalls ein Beleg für eine Effektmodifikation in Studie C38072/3082.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ASUI zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region, ein Beleg für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-106).

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-107).
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** wiesen Europäer und US-Amerikaner einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.
Die Gruppe der Patienten mit **LTRA/Chromone**-Anwendung zu Studienbeginn zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** vor. Sowohl die Gruppe der Patienten mit als auch die Gruppe ohne eine OCS-Behandlung zu Studienbeginn zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.9 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des ASUI

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des ASUI-Scores“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Differenz des LS MW zu Woche 52							
Meta-Analyse	0,1181	0,1459	0,7450	0,0929	0,3687	0,2585	0,6359
Differenz des LS MW über 52 Wochen							
Meta-Analyse	0,0228	0,0823	0,3494	0,0851	0,4108	0,5523	0,0010
Differenz des LS MW zu Studienende							
Meta-Analyse	0,0945	0,1251	0,7562	0,5142	0,3107	0,2324	0,1999

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

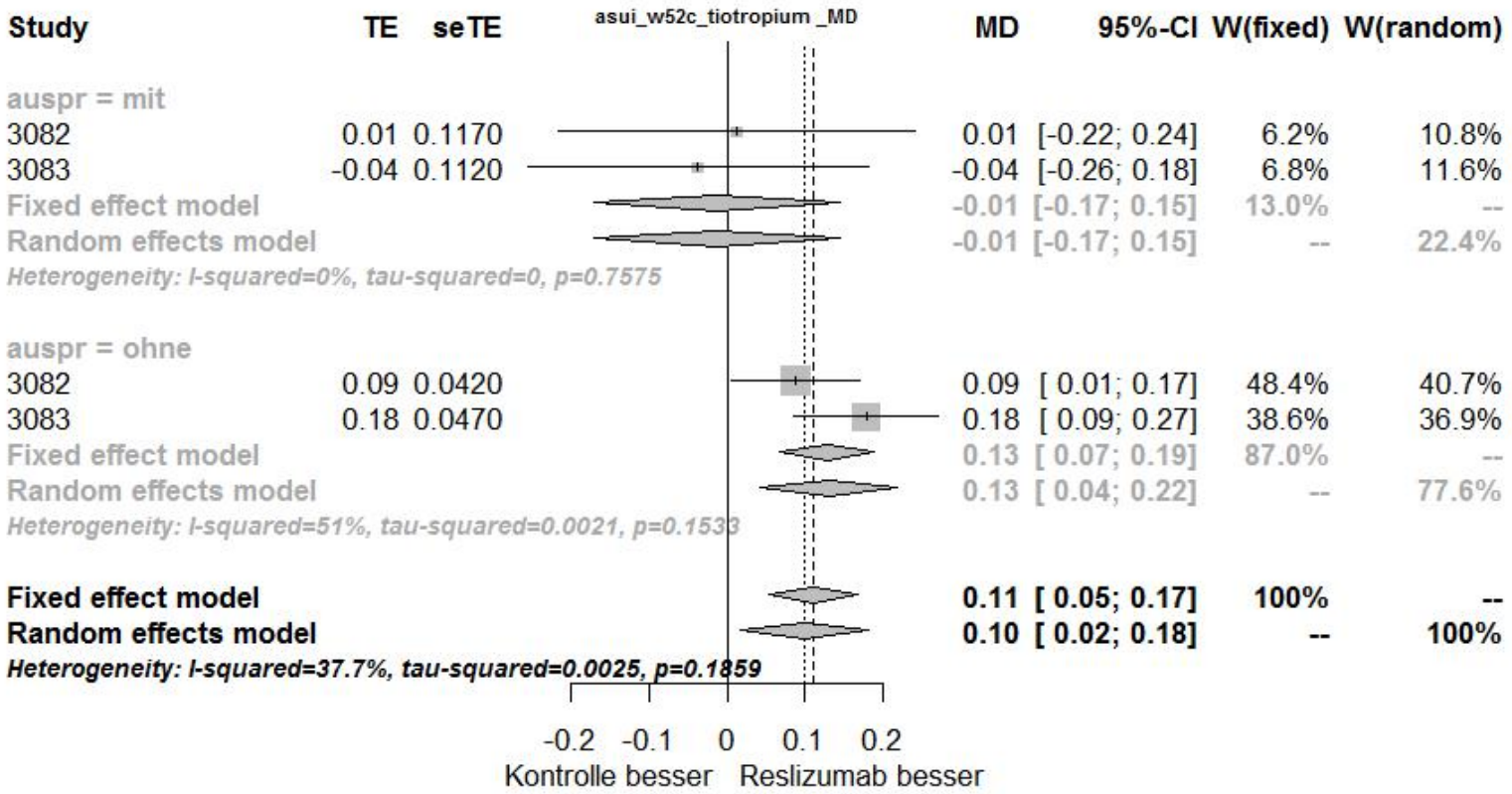


Abbildung 4-99: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

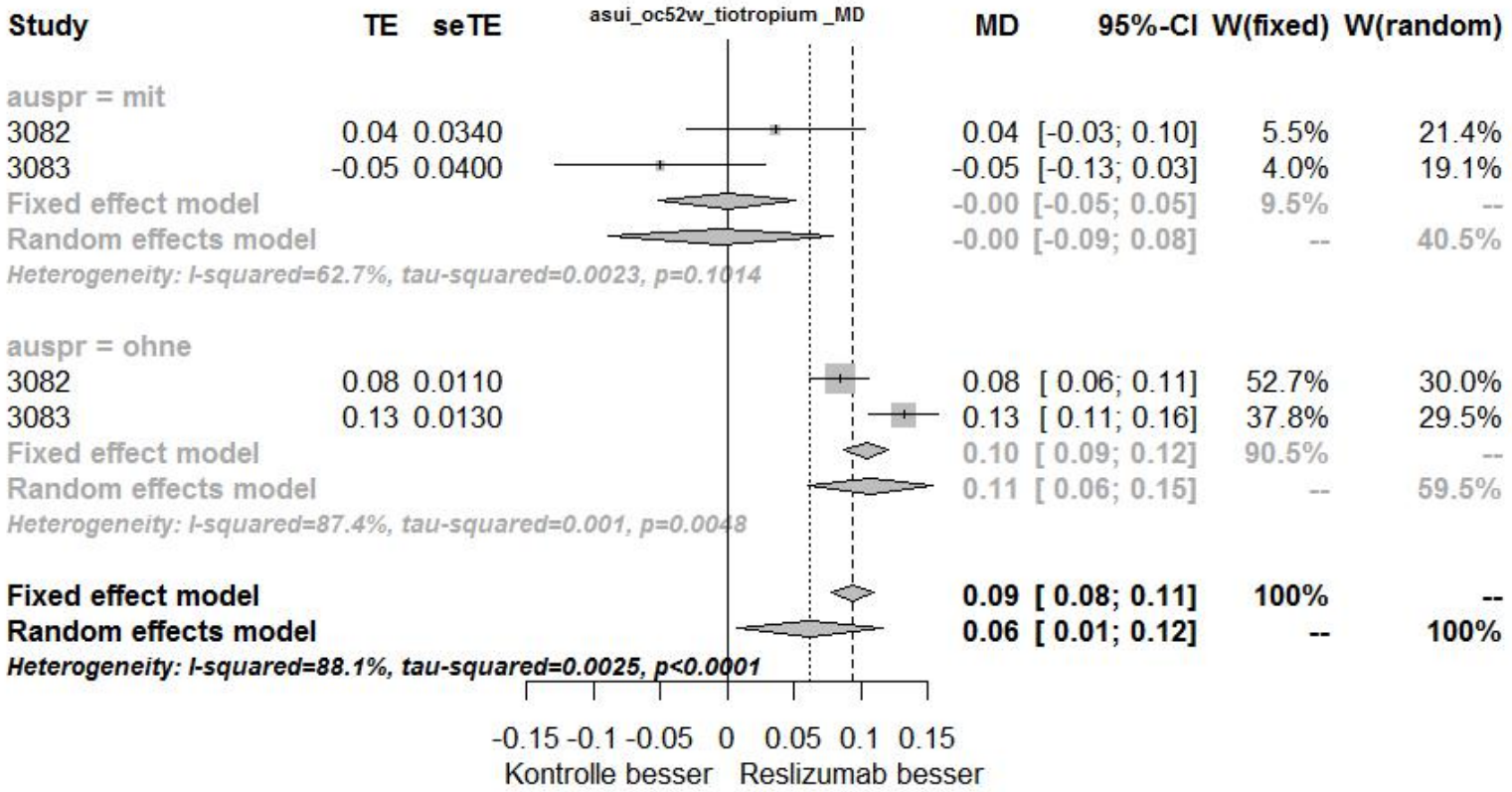


Abbildung 4-100: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

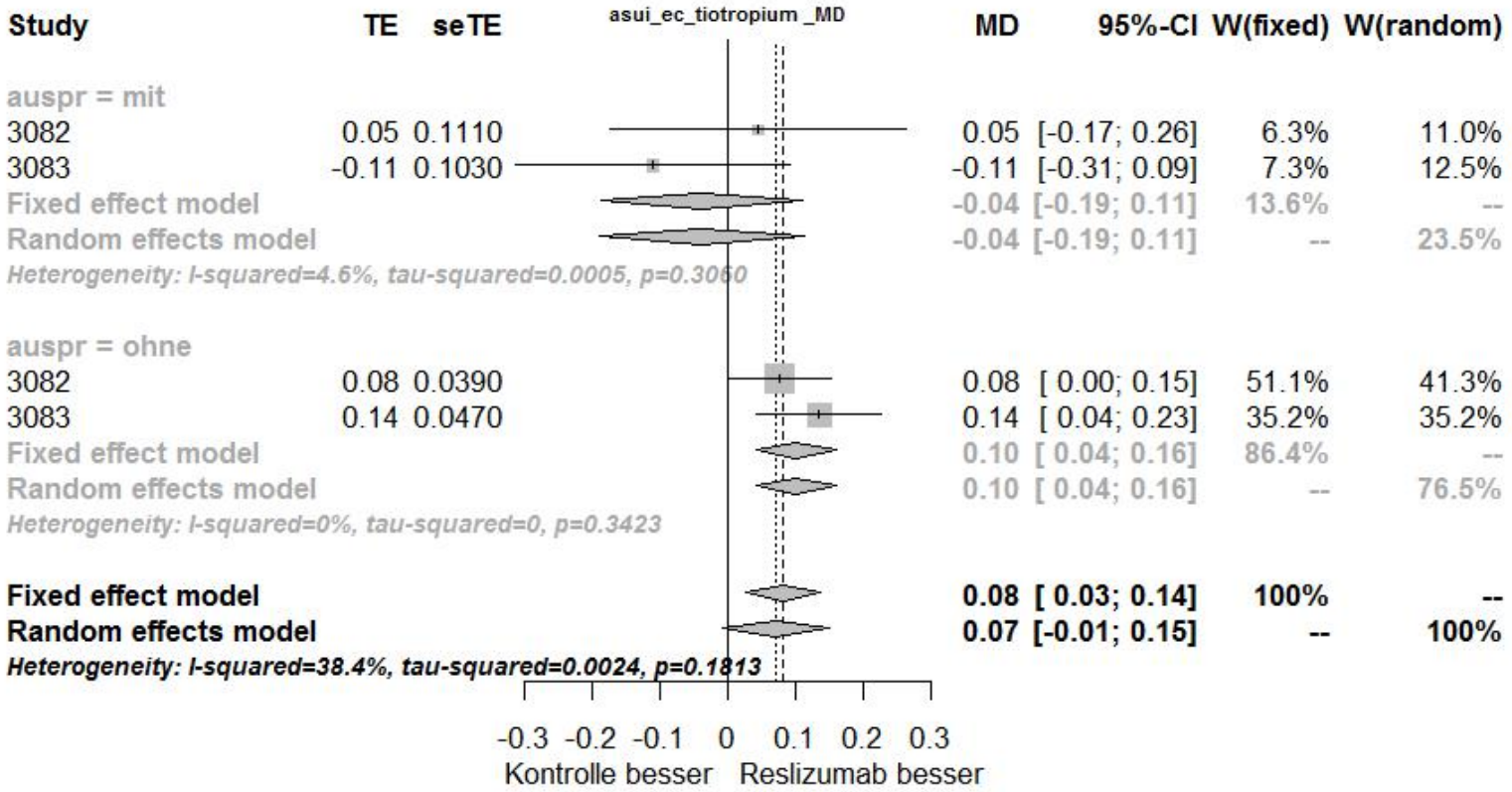


Abbildung 4-101: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

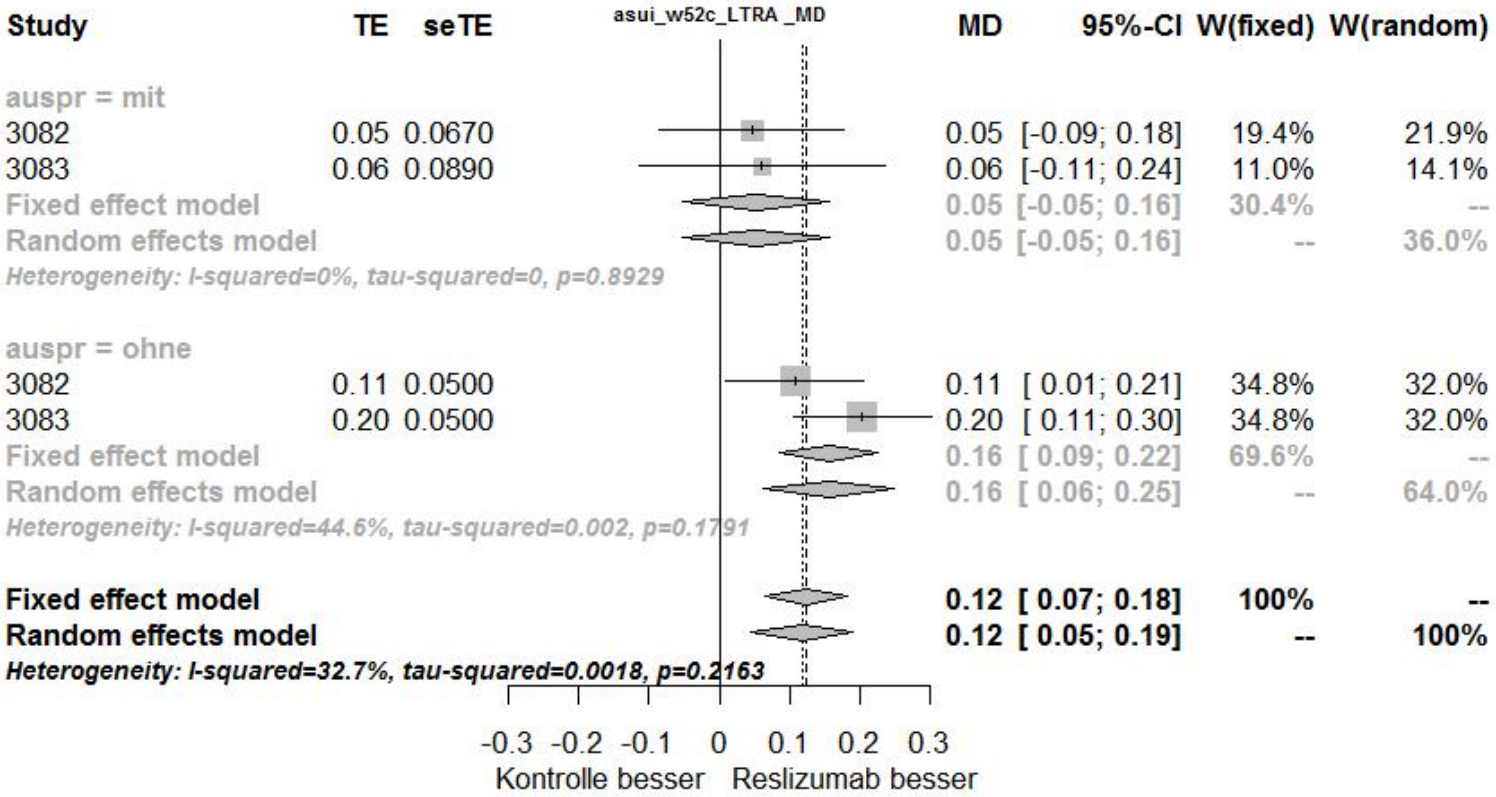


Abbildung 4-102: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

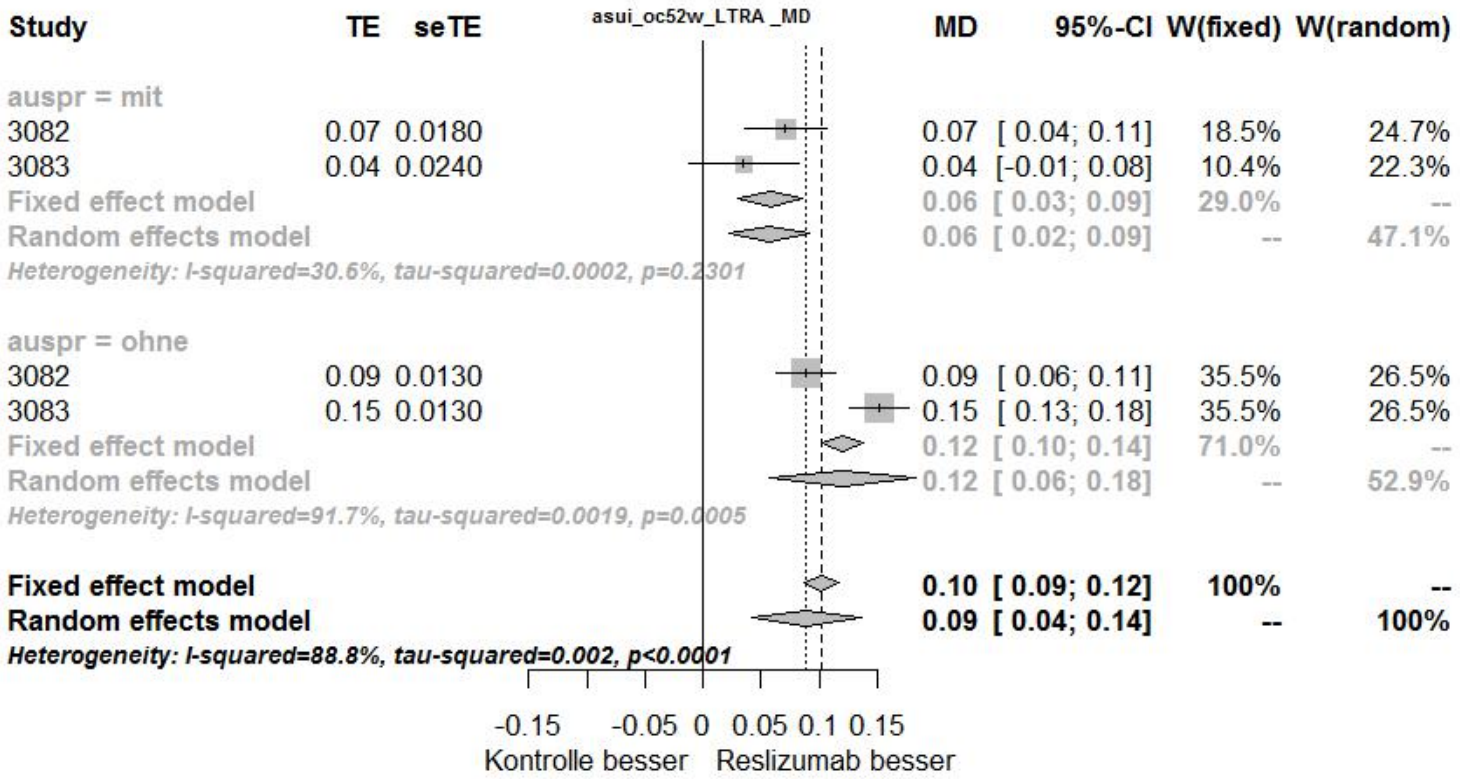


Abbildung 4-103: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

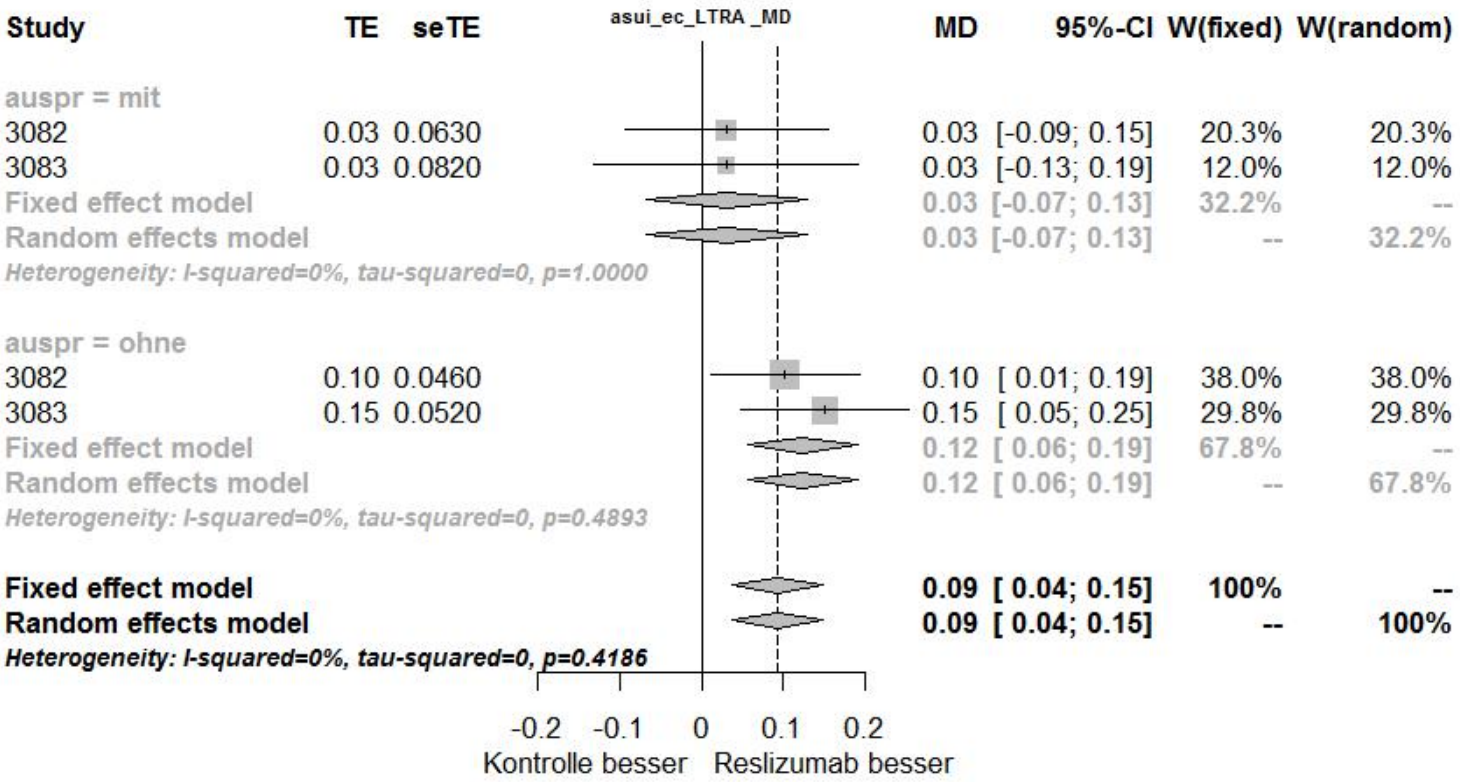


Abbildung 4-104: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

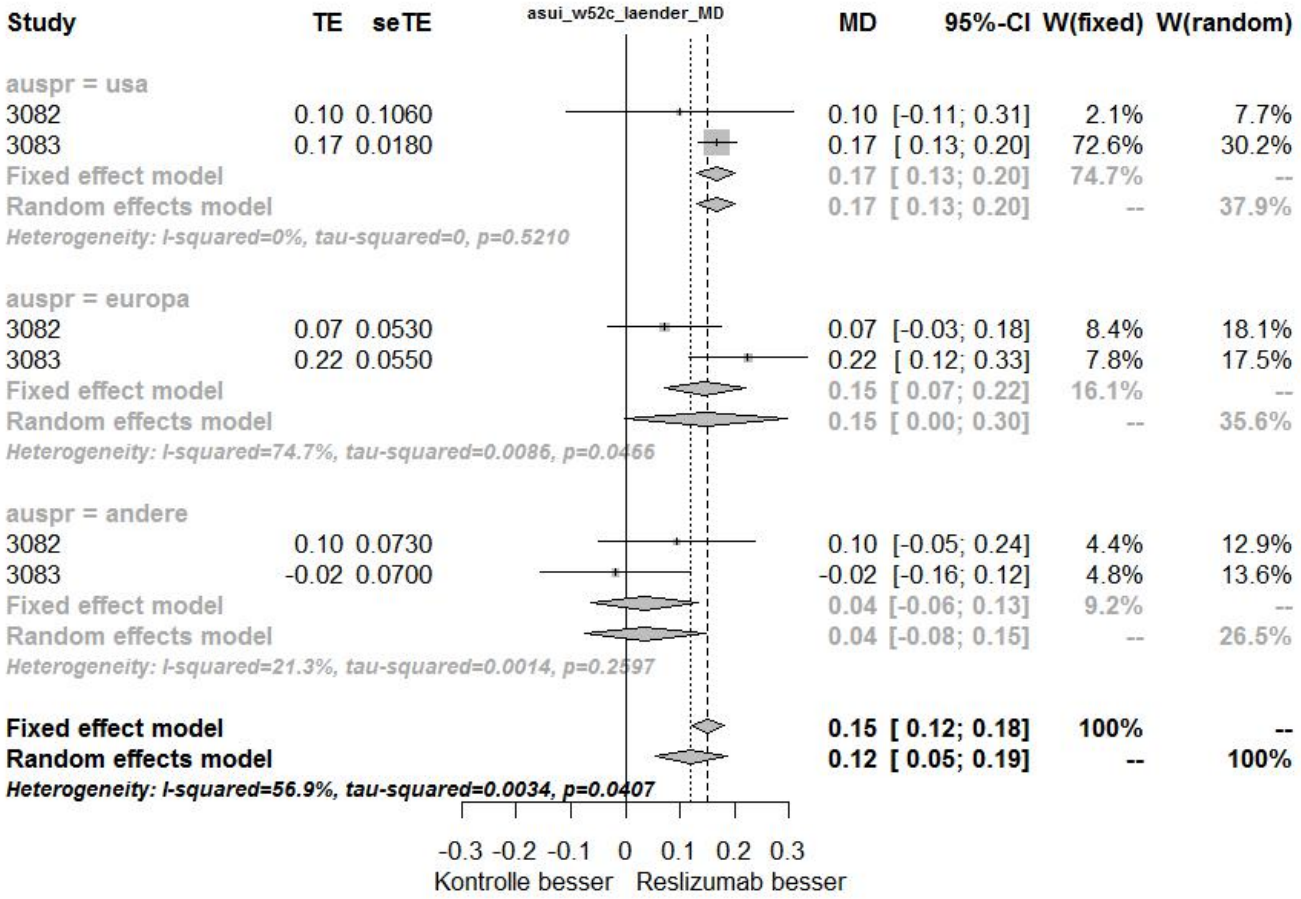


Abbildung 4-105: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

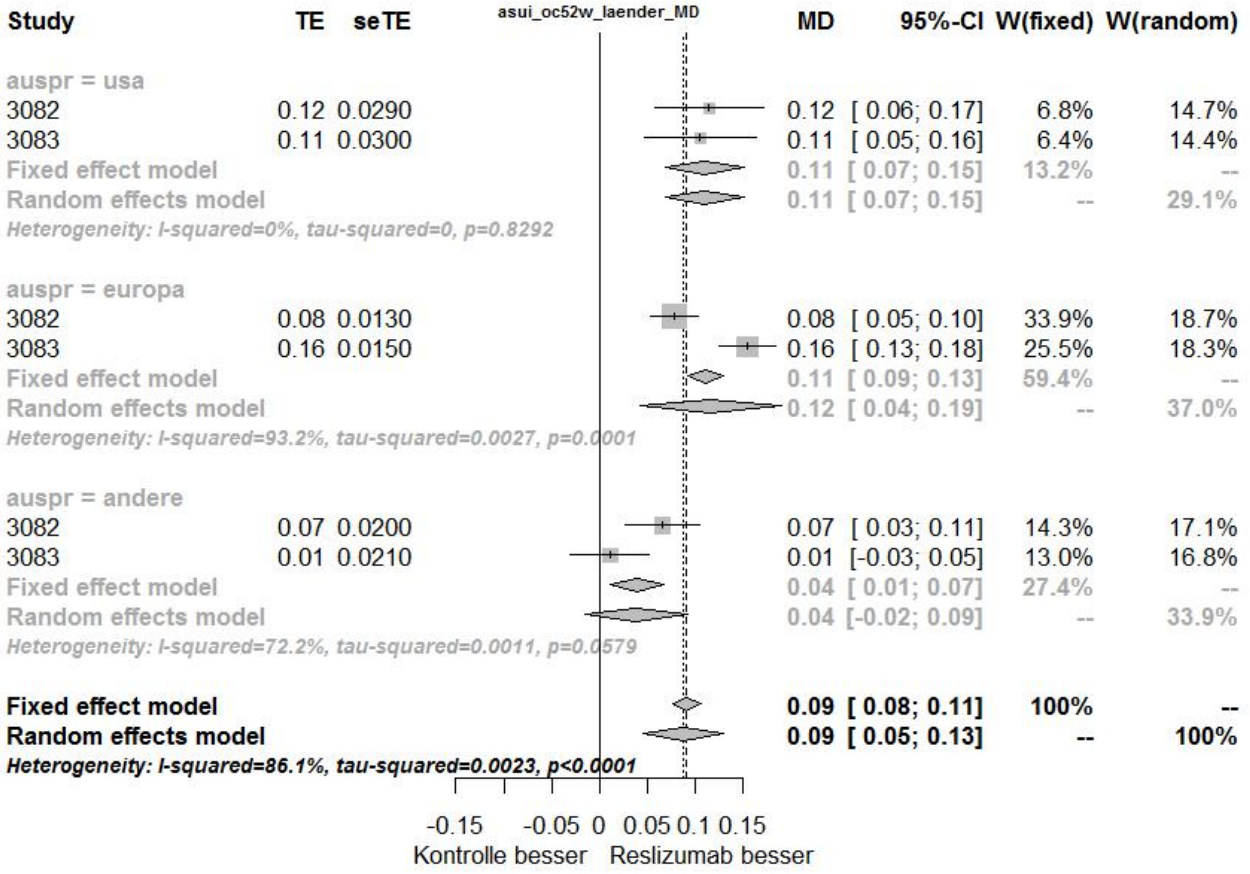


Abbildung 4-106: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

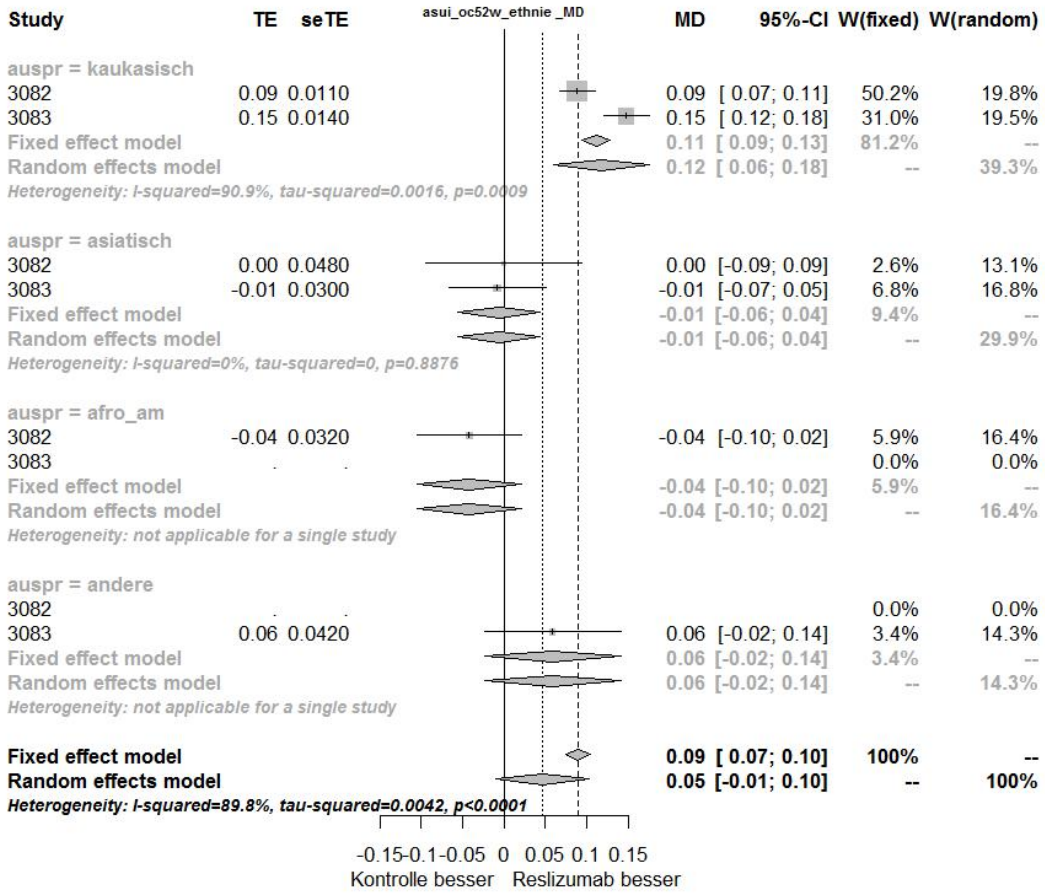


Abbildung 4-107: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Veränderung des ASUI zu Woche 52“** wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und geographische Region beobachtet (Tabelle 4-108).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ASUI über 52 Wochen“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Ethnie, ein Hinweis für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und geographische Region beobachtet (Tabelle 4-108).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ASUI zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn beobachtet (Tabelle 4-108).

Patienten mit Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-99 bis Abbildung 4-101). Bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor.
Die Gruppe der Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-102 bis Abbildung 4-104). Bei Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe.
Hinsichtlich einer Effektmodifikation durch die geographische Region wiesen US-Amerikaner und Europäer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf (Abbildung 4-105 und Abbildung 4-106). Patienten aus anderen Ländern zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
Kaukasier zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-107). Asiatische Patienten und Patienten anderer Herkunft zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.

4.3.1.3.2.10 Subgruppen – Einzelstudien: ASUI-Responder

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,9166	0,7732	0,0962	0,8662	0,8401	0,2796	0,4269
C38072/3083	0,3053	0,0632	0,5327	0,0587	0,1330	0,6200	0,0237
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,9180	0,7680	0,1309	0,8615	0,8297	0,2905	0,4277
C38072/3083	0,3375	0,0983	0,6522	0,1226	0,5975	0,6291	0,0100
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,8989	0,7645	0,0929	0,8835	0,8045	0,2790	0,0594
C38072/3083	0,2785	0,0747	0,6213	< 0,0001	0,5260	0,6047	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,2$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,7399	0,8372	0,0135	0,9175	0,9289	0,1329	0,9523
C38072/3083	0,4201	0,2931	0,0442	0,5211	0,1233	0,3326	0,3778
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,7131	0,8599	0,0335	0,9196	0,9558	0,1418	0,9406
C38072/3083	0,4299	0,3129	0,0992	0,5552	0,2060	0,3729	0,4100
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,6895	0,8552	0,0135	0,9289	0,8962	0,1306	0,9685
C38072/3083	0,3909	0,2913	0,0098	0,7016	0,0552	0,3356	0,3325

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,5893	0,2558	0,0110	0,8814	0,9863	0,1792	0,9519
C38072/3083	0,1386	0,0714	0,4690	0,2506	0,1155	0,2086	0,0620
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,6664	0,2654	0,0276	0,8954	0,9966	0,1863	0,9881
C38072/3083	0,1575	0,0944	0,5883	0,3043	0,5729	0,2388	0,0314
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,6412	0,2545	0,0084	0,9529	0,9748	0,1764	0,9690
C38072/3083	0,1141	0,0774	0,5499	0,4066	0,5074	0,2146	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-112: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ASUI-Responder“

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3083				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1386; RR: 0,1575; ARR: 0,1141			
	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	6 (10,1)
		# Responder	5 (7,2)	4 (6,7)
		OR	0,4000 [0,0259; 6,1762] p = 0,5117	
		RR	0,8000 [0,4096; 1,5626] p = 0,5136	
		ARR	-0,1667 [-0,6475; 0,3142] p = 0,4969	
	Tiotropium Nein	n	61 (88,4)	53 (89,8)
		# Responder	32 (46,3)	42 (71,1)
		OR	**3,4602 [1,5049; 7,9561] p = 0,0035**	
		RR	**1,5106 [1,1465; 1,9903] p = 0,0034**	
		ARR	**0,2679 [0,1016 ; 0,4341] p = 0,0016**	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
C38072/3083				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0632; RR: 0,0983; ARR: 0,0747			
	LTRA oder Chromone Ja	n	20 (28,9)	14 (23,7)
		# Responder	14 (20,2)	10 (16,9)
		OR	1,0714 [0,2383; 4,8166] p = 0,9283	
		RR	1,0204 [0,6583; 1,5817] p = 0,9280	

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		ARR	0,0143 [-0,2961; 0,3247] p = 0,9281	
	LTRA oder Chromone Nein	n	39 (56,5)	36 (61,0)
		# Responder	19 (27,5)	31 (52,5)
		OR	**6,5263 [2,0993; 20,2892] p = 0,0012**	
		RR	**1,7675 [1,2484; 2,5025] p = 0,0013**	
		ARR	**0,3739 [0,1806; 0,5672] p = 0,0001**	
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0714; RR: 0,0944; ARR: 0,0774			
	LTRA oder Chromone Ja	n	21 (30,4)	17 (28,8)
		# Responder	15 (21,7)	12 (20,3)
		OR	0,9600 [0,2346; 3,9276] p = 0,9547	
		RR	0,9882 [0,6565; 1,4877] p = 0,9548	
		ARR	-0,0084 [-0,2987; 0,2819] p = 0,9547	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46 (66,6)	42 (71,1)
		# Responder	22 (31,8)	34 (57,6)
		OR	**4,6364 [1,7694; 12,1483] p = 0,0018**	
		RR	**1,6926 [1,2101; 2,3676] p = 0,0021**	
		ARR	**0,3313 [0,1443; 0,5182] p = 0,0005**	

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3082				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0962; RR: 0,1309; ARR: 0,0929			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	22 (28,9)	10 (12,5)
		# Responder	15 (19,7)	5 (6,2)
		OR	0,4667 [0,1010; 2,1556] p = 0,3290	
		RR	0,7333 [0,3706; 1,4510] p = 0,3730	
		ARR	-0,1818 [-0,5478; 0,1841] p = 0,3302	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	44 (57,8)	60 (75,0)
		# Responder	27 (35,5)	46 (57,5)
		OR	2,0688 [0,8823; 4,8507] p = 0,0945	
		RR	1,2494 [0,9510; 1,6414] p = 0,1098	
		ARR	0,1530 [-0,0263; 0,3323] p = 0,0944	
ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0135; RR: 0,0335; ARR: 0,0135			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	25 (32,8)	12 (15,0)
		# Responder	18 (23,6)	6 (7,5)
		OR	0,3889 [0,0931; 1,6238] p = 0,1953	
		RR	0,6944 [0,3749; 1,2862] p = 0,2462	
		ARR	-0,2200 [-0,5532; 0,1132] p = 0,1956	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	49 (64,4)	66 (82,5)
		# Responder	25 (32,8)	50 (62,5)

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	**3,0000 [1,3559; 6,6376] p = 0,0067**	
		RR	**1,4848 [1,0930; 2,0172] p = 0,0115**	
		ARR	**0,2474 [0,0734; 0,4214] p = 0,0053**	
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0110; RR: 0,0276; ARR: 0,0084			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	25 (32,8)	12 (15,0)
		# Responder	18 (23,6)	5 (6,2)
		OR	0,2778 [0,0657; 1,1748] p = 0,0817	
		RR	0,5787 [0,2837; 1,1803] p = 0,1325	
		ARR	-0,3033 [-0,6332; -0,0265] p = 0,0715	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	49 (64,4)	66 (82,5)
		# Responder	29 (38,1)	51 (63,7)
		OR	**2,3448 [1,0432; 5,2706] p = 0,0392**	
		RR	1,3056 [0,9999; 1,7049] p = 0,0501	
		ARR	**0,1809 [0,0101; 0,3517] p = 0,0379**	
C38072/3083				
ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0442; RR: 0,0992; ARR: 0,0098			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8 (11,5)	10 (16,9)
		# Responder	2 (2,8)	9 (15,2)
		OR	**27,0000 [1,9788; 368,400] p = 0,0134**	
		RR	**3,6000 [1,0651; 12,1683] p = 0,0393**	
		ARR	**0,6500 [0,2970; 1,0030] p = 0,0003**	

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Hochdosierte ICS + LABA	n	59 (85,5)	49 (83,0)
		# Responder	31 (44,9)	34 (57,6)
		OR	2,0473 [0,9256; 4,5285] p = 0,0769	
		RR	1,3206 [0,9729; 1,7927] p= 0,0745	
		ARR	0,1685 [-0,0129; 0,3498] p = 0,0687	
Geographische Region				
C38072/3083				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0587; RR: 0,1226; ARR: < 0,0001		
	USA	n	2 (2,8)	2 (3,3)
		# Responder	0 (0)	2 (3,3)
		OR	NBB	
		RR	NBB	
		ARR	NBB	
	Europa	n	41 (59,4)	35 (59,3)
		# Responder	22 (31,8)	30 (50,8)
		OR	**5,1818 [1,6767; 16,0147] p = 0,0043**	
		RR	**1,5974 [1,1658; 2,1888] p = 0,0036**	
		ARR	**0,3206 [0,1289; 0,5122] p = 0,0010**	
	Andere	n	16 (23,1)	13 (22,0)
		# Responder	11 (15,9)	9 (15,2)
		OR	1,0227 [0,2101; 4,9785] p = 0,9778	

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	1,0070 [0,6167; 1,6444] p = 0,9778	
		ARR	0,0048 [-0,3336; 0,3432] p = 0,9778	
Alter				
C38072/3083				
	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1330			
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	18 – 64 Jahre	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Responder	29 (42,0)	36 (61,0)
		OR	**3,4483 [1,3945; 8,5270] p = 0,0074**	
	≥ 65 Jahre	n	5 (7,2)	5 (8,4)
		# Responder	4 (5,7)	5 (8,4)
		OR	OR: 3,6667 [0,1182; 113,736] p = 0,4584	
ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1233; ARR: 0,0552			
	18 – 64 Jahre	n	61 (88,4)	54 (91,5)
		# Responder	32 (46,3)	39 (66,1)
		OR	**2,3563 [1,0810; 5,1359] p = 0,0311**	
		ARR	**0,1976 [0,0245; 0,3708] p = 0,0253**	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Responder	1 (1,4)	4 (6,7)
		OR	20,0000 [0,9304; 429,928] p = 0,0556	
		ARR	**0,6333 [0,1731; 1,0936] p = 0,0070**	

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1155			
	18 – 64 Jahre	n	61 (88,4)	54 (91,5)
		# Responder	32 (46,3)	41 (69,4)
		OR	**2,8582 [1,2829; 6,3678] p = 0,0102**	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Responder	5 (7,2)	5 (8,4)
		OR	3,0000 [0,0989; 90,9704] p = 0,5280	
Geschlecht				
C38072/3082				
ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1329; RR: 0,1418; ARR: 0,1306			
	Weiblich	n	47 (61,8)	42 (52,5)
		# Responder	26 (34,2)	33 (41,2)
		OR	**2,9615 [1,1628; 7,5425] p = 0,0228**	
		RR	**1,4203 [1,0505; 1,9203] p = 0,0226**	
		ARR	**0,2325 [0,0438; 0,4212] p = 0,0157**	
	Männlich	n	27 (35,5)	36 (45,0)
		# Responder	17 (22,3)	23 (28,7)
		OR	1,0407 [0,3694; 2,9318] p = 0,9398	
		RR	1,0147 [0,6943; 1,4830] p = 0,9399	
		ARR	0,0093 [-0,2312; 0,2497] p = 0,9398	

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1792; RR: 0,1863; ARR: 0,1764			
	Weiblich	n	47 (61,8)	42 (52,5)
		# Responder	28 (36,8)	32 (40,0)
		OR	2,1714 [0,8667; 5,4405] p = 0,0980	
		RR	1,2789 [0,9571; 1,7090] p = 0,0963	
		ARR	0,1662 [-0,0243; 0,3566] p = 0,0873	
	Männlich	n	27 (35,5)	36 (45,0)
		# Responder	19 (25,0)	24 (30,0)
		OR	0,8421 [0,2865; 2,4754] p = 0,7547	
		RR	0,9474 [0,6766; 1,3264] p = 0,7529	
		ARR	-0,0370 [-0,2681; 0,1940] p = 0,7534	
Ethnie				
C38072/3083				
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0237; RR: 0,0100; ARR: < 0,0001			
	Kaukasier	n	47 (68,1)	38 (64,4)
		# Responder	24 (34,7)	33 (55,9)
		OR	**6,3250 [2,1037; 19,0171] p = 0,0010**	
		RR	**1,7007 [1,2523; 2,3095] p = 0,0007**	
		ARR	**0,3578 [0,1790; 0,5366] p = 0,0001**	
	Asiaten	n	10 (14,4)	6 (10,1)
		# Responder	7 (10,1)	4 (6,7)

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		OR	0,8571 [0,0978; 7,5099] p = 0,8893	
		RR	0,9524 [0,4747; 1,9107] p = 0,8908	
		ARR	-0,0333 [-0,5055; 0,4388] p = 0,8900	
	Andere*	n	2 (2,8)	6 (10,1)
		# Responder	2 (2,8)	4 (6,7)
		OR	0,3600 [0,0119; 10,8669] p = 0,5567	
		RR	0,7714 [0,3648; 1,6315] p = 0,4971	
		ARR	-0,1905 [-0,7417; 0,3608] p = 0,4982	
ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0620; RR: 0,0314; ARR: <0,0001			
	Kaukasier	n	53 (76,8)	45 (76,2)
		# Responder	26 (37,6)	37 (62,7)
		OR	**4,8029 [1,8857; 12,2329] p = 0,0010**	
		RR	**1,6761 [1,2340; 2,2764] p = 0,0009**	
		ARR	**0,3317 [0,1567; 0,5066] p = 0,0002**	
	Asiaten	n	11 (15,9)	7 (11,8)
		# Responder	8 (11,5)	5 (8,4)
		OR	0,9375 [0,1137; 7,7286] p = 0,9522	
		RR	0,9821 [0,5433; 1,7754] p = 0,9524	
		ARR	-0,0130 [-0,4387; 0,4128] p = 0,9523	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Responder	3 (4,3)	4 (6,7)

Subgruppenergebnisse – ASUI-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		OR	0,2571 [0,0091; 7,2732] p = 0,4258	
		RR	0,7347 [0,3779; 1,4285] p = 0,3634	
		ARR	-0,2321 [-0,7128; 0,2485] p = 0,3438	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-112). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für die drei Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, geographische Region und Alter sowie ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“** wurde für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung, ein Hinweis für die Subgruppe Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-112). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die beiden Subgruppen Schweregrad der Erkrankung und Alter in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“** wurde für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung, ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-112). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Alter und Ethnie (OR: Hinweis, RR: Beleg) in Studie C38072/3083 beobachtet.

Für die **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** zeigten Patienten ohne eine Tiotropium-Behandlung einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich der **Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** wies die Subgruppe mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Der Effekt war nur in der für Deutschland relevanten Population ohne Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn statistisch signifikant.
In Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung stellt sich ein unklares Ergebnis dar. In Studie C38072/3082 wiesen Patienten mit einer ICS + LABA Behandlung ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Hingegen lag in Studie C38072/3083 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab bei Patienten mit einer ICS + LABA + OCS Behandlung vor.
In Bezug auf die **geographische Region** der Studienzentren zeigten die Subgruppen Europa und andere Länder einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Die für Deutschland relevante Population der Europäer zeigte einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
In Bezug auf das **Geschlecht** zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab bei Frauen bei dem Vergleich „von Studienbeginn über 52 Wochen“ in Studie C38072/3082.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Alter** zeigte sich in den beiden Subgruppen $18 - 64$ Jahre und ≥ 65 Jahren ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Der Effekt war jedoch in der Gruppe der $18 - 64$-Jährigen statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab.

Die mögliche Effektmodifikation durch die **Ethnie** ergab für die für Deutschland relevante Population der Kaukasier einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.

4.3.1.3.2.11 Subgruppen – Meta-Analyse: ASUI-Responder

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,3962	0,2507	0,6284	0,3792	0,8747	0,1988	0,5989
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,2525	0,1968	0,5676	0,2809	0,6566	0,1598	0,2010

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,3897	0,5477	0,9539	0,5789	0,5181	0,8001	0,5048
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,1845	0,4049	0,9626	0,6286	0,5248	0,8927	0,5703

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,4802	0,0572	0,5582	0,4276	0,9835	0,0650	0,5426
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,3715	0,0420	0,4591	0,3709	0,6649	0,0634	0,2354

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

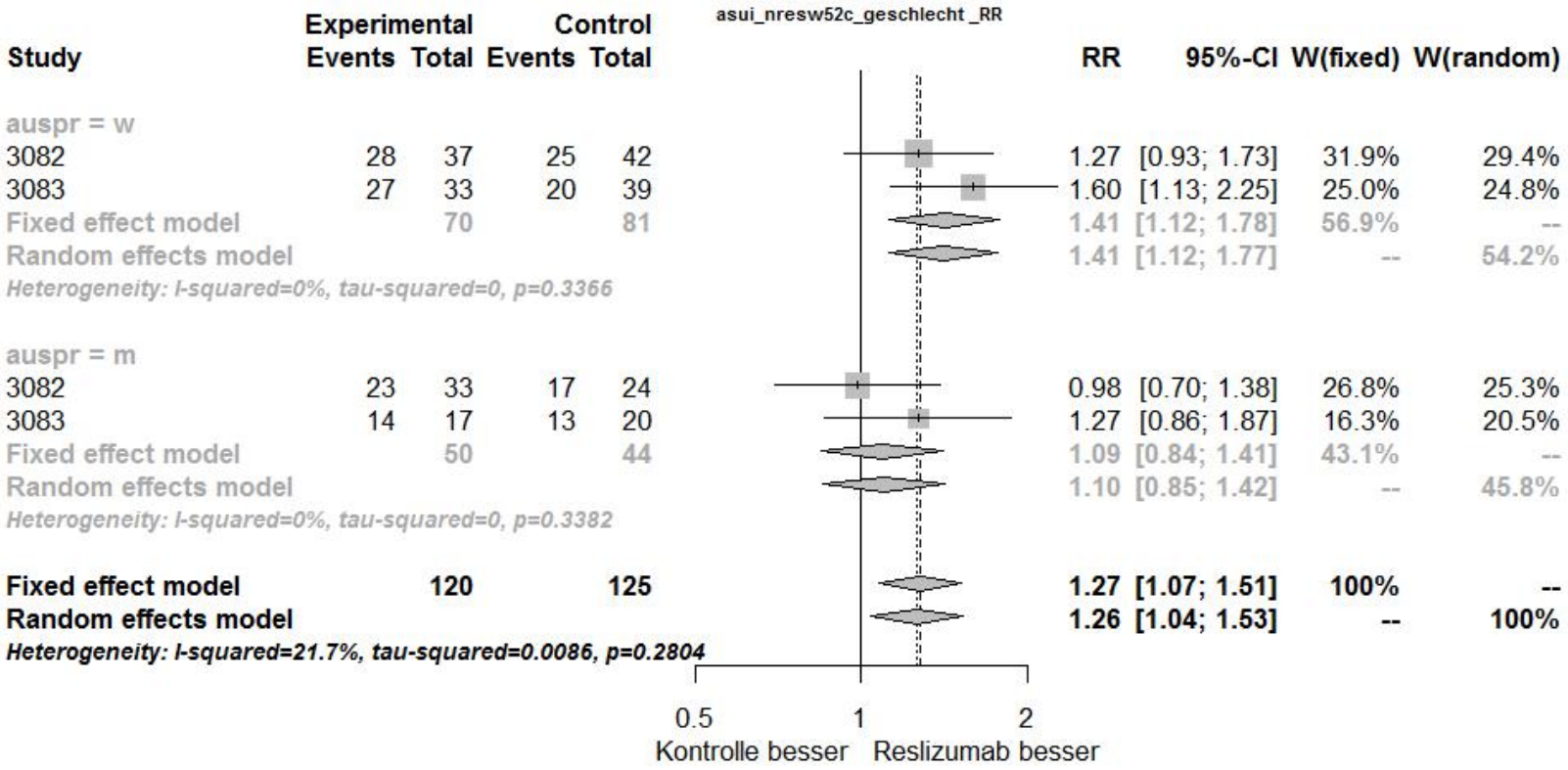


Abbildung 4-108: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

w = weiblich, m = männlich

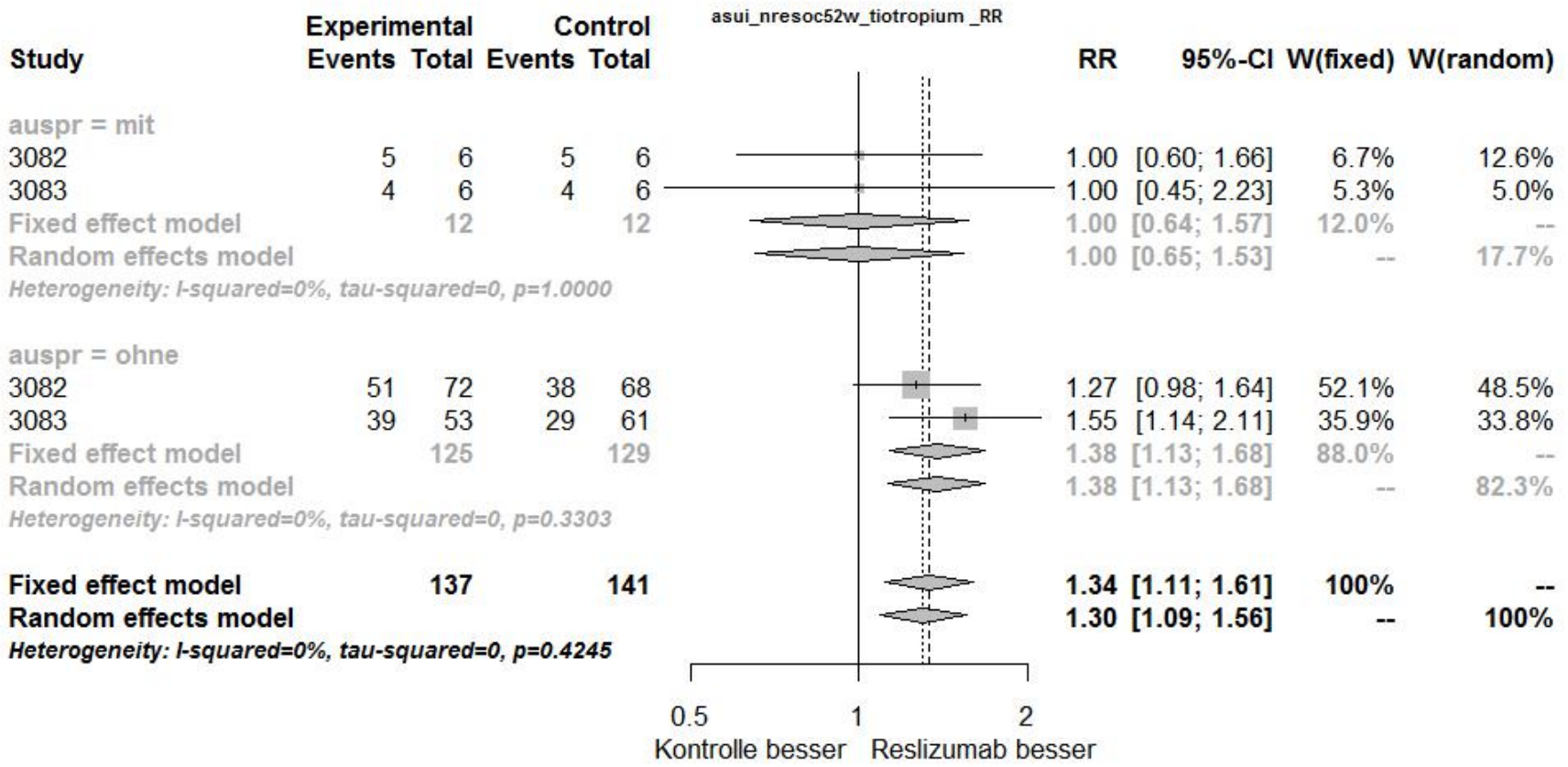


Abbildung 4-109: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

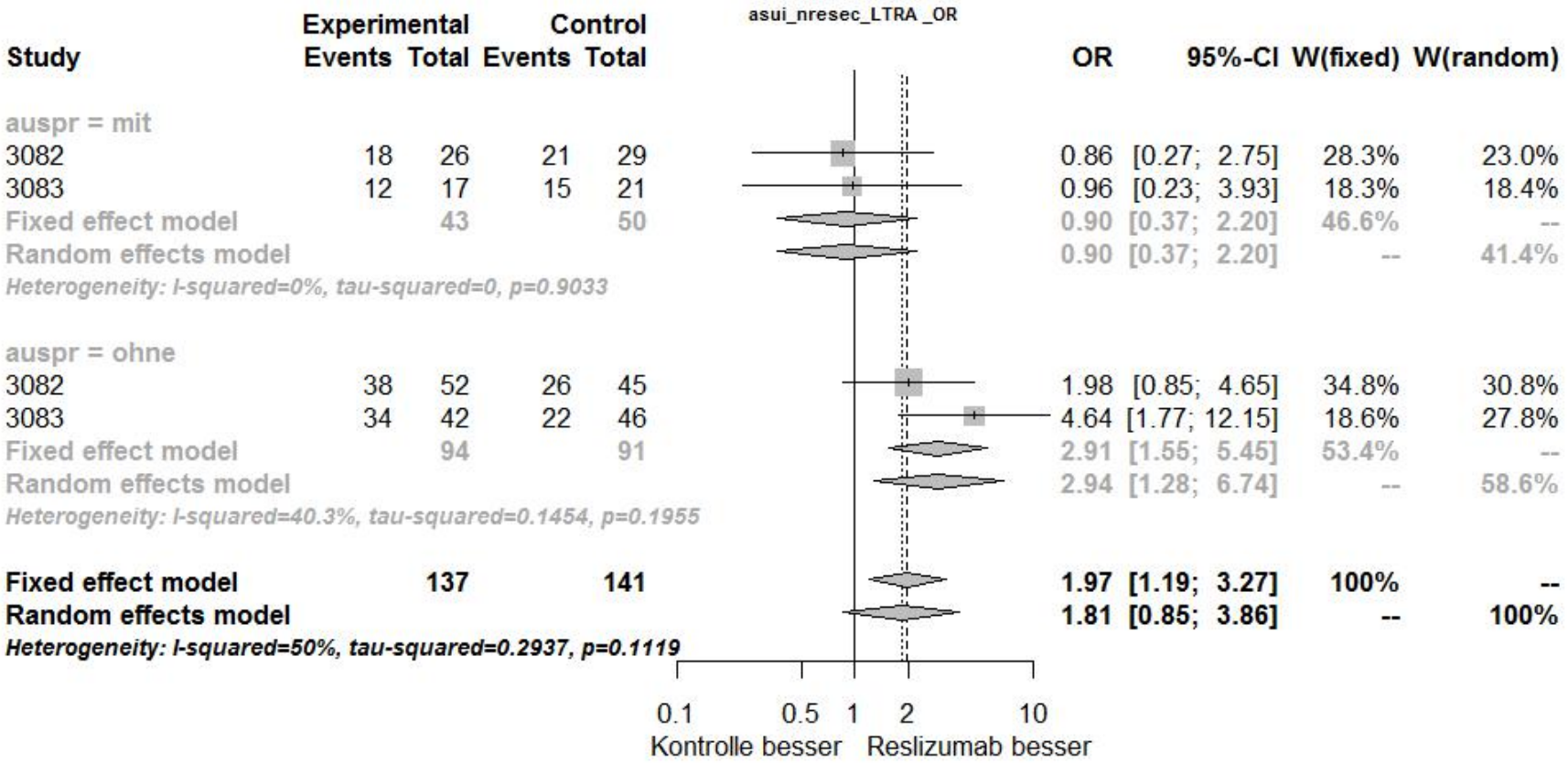


Abbildung 4-110: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

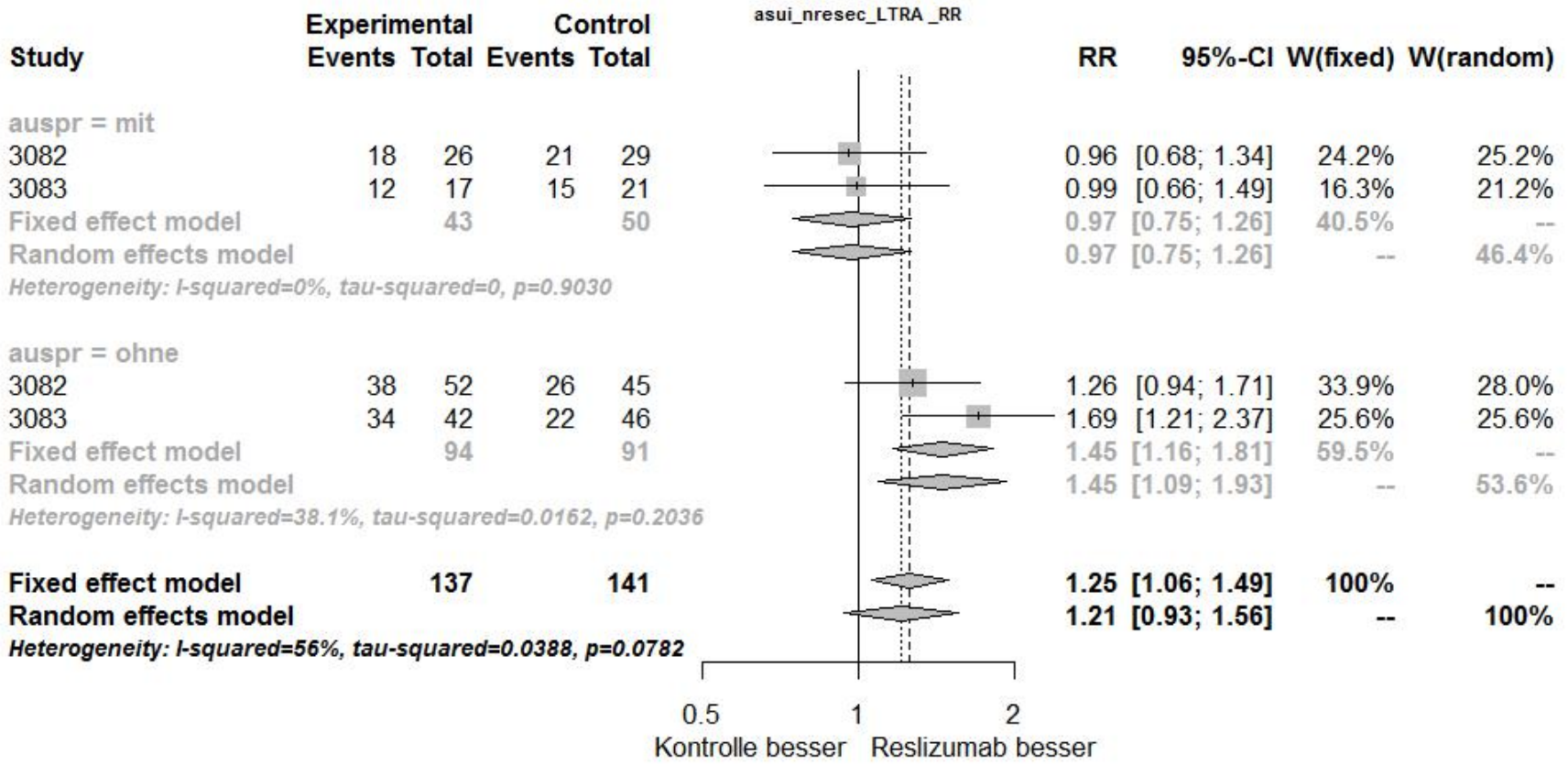


Abbildung 4-111: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

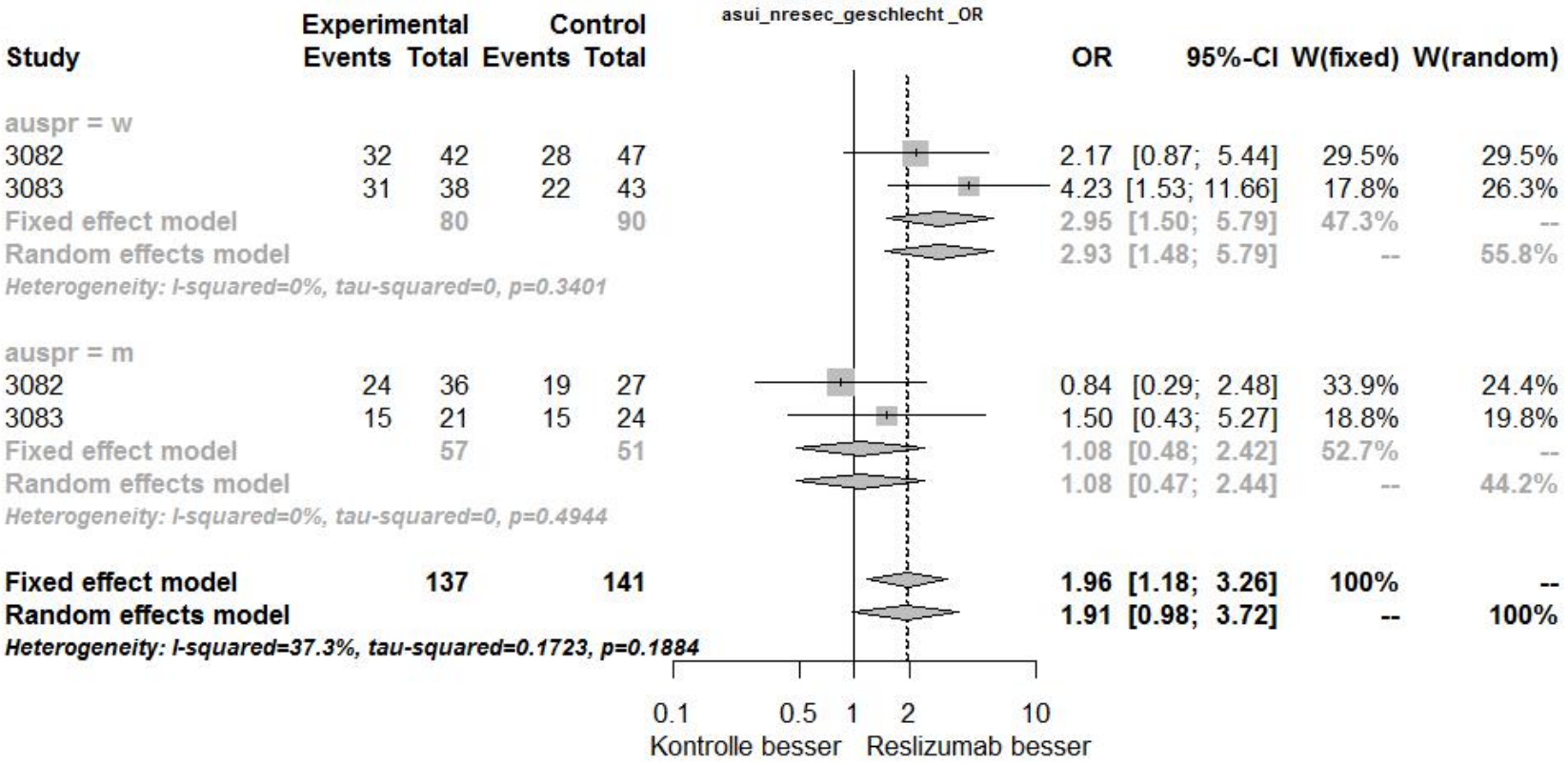


Abbildung 4-112: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

w = weiblich, m = männlich

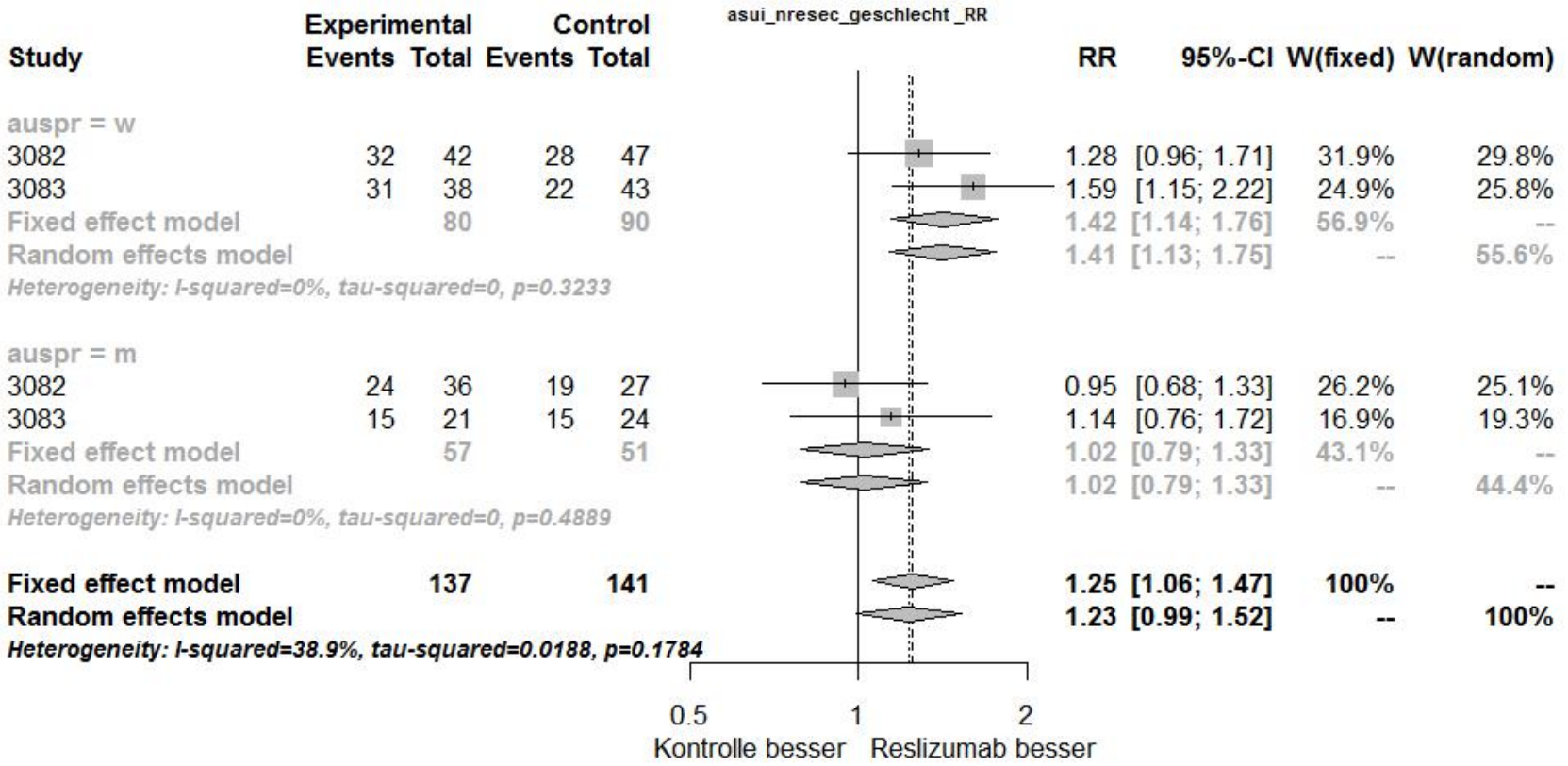


Abbildung 4-113: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „ASUI-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

w = weiblich, m = männlich

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„ASUI-Responder zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe Geschlecht beobachtet (Tabelle 4-113).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ASUI-Responder über 52 Wochen“** wurde für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn beobachtet (Tabelle 4-114).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ASUI-Responder zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Geschlecht beobachtet (Tabelle 4-115).

In der Subgruppe **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** zeigte die Gruppe der Patienten mit Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-109). Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Auch hier ist dabei nochmals zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.
Hinsichtlich der **Anwendung von LTRA oder Chromonen** zeigte die Gruppe der Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn wiesen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe.
In Bezug auf das **Geschlecht** weisen Männer kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Frauen zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Auch hier ist dabei nochmals zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

4.3.1.3.2.12 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des ACQ-5

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
LS MW-Differenz zu Woche 52							
C38072/3082	0,3254	0,1628	0,6728	0,8314	0,6623	0,4446	0,1142
C38072/3083	0,5464	0,6457	0,8626	0,1206	0,4298	0,8332	0,1801
LS MW-Differenz über 52 Wochen							
C38072/3082	0,0043	0,0783	0,5666	0,1037	0,7562	0,0045	< 0,0001
C38072/3083	< 0,0001	0,0519	0,3522	< 0,0001	0,4783	0,0835	0,0043
LS MW-Differenz zu Studienende							
C38072/3082	0,2514	0,1539	0,3130	0,8174	0,6234	0,3269	0,1532
C38072/3083	0,5038	0,6914	0,6847	0,1134	0,2806	0,6527	0,1775

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,2$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-117: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores“

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,0043		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	Tiotropium Ja	n	6	8
		LS MW (SE)	-1,117 (0,153)	-0,940 (0,125)
		LS MW-Differenz	0,177 [-0,213; 0,566] p = 0,3715	
	Tiotropium Nein	n	69	72
		LS MW (SE)	-0,926 (0,042)	-1,319 (0,042)
		LS MW-Differenz	**-0,393 [-0,509; -0,276] p < 0,0001**	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	Tiotropium Ja	n	6	6
		LS MW (SE)	-1,282 (0,111)	-1,007 (0,127)
		LS MW-Differenz	0,275 [-0,058; 0,609] p = 0,1047	
	Tiotropium Nein	n	62	53
		LS MW (SE)	-0,722 (0,045)	-1,294 (0,049)
		LS MW-Differenz	**-0,572 [-0,702; -0,442] p < 0,0001**	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1628		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	LTRA oder Chromone Ja	n	26	26
		LS MW (SE)	-1,100 (0,272)	-1,131 (0,272)
		LS MW-Differenz	-0,031 [-0,803; 0,741] p = 0,9365	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	LTRA oder Chromone Nein	n	41	46
		LS MW (SE)	-0,902 (0,184)	-1,552 (0,173)
		LS MW-Differenz	**-0,650 [-1,152; -0,148;] p = 0,0118**	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen		p-Wert des Interaktionstests: 0,0783		
	LTRA oder Chromone Ja	n	29	28
		LS MW (SE)	-0,988 (0,068)	-1,195 (0,069)
		LS MW-Differenz	**-0,207 [-0,397; -0,017] p = 0,0332**	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46	52
		LS MW (SE)	-0,911 (0,051)	-1,325 (0,048)
		LS MW-Differenz	**-0,414 [-0,552; -0,277] p < 0,0001**	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende		p-Wert des Interaktionstests: 0,1539		
	LTRA oder Chromone Ja	n	29	28
		LS MW (SE)	-1,021 (0,2511)	-1,050 (0,256)
		LS MW-Differenz	-0,029 [-0,748; 0,689] p = 0,9352	
	LTRA oder Chromone Nein	n	46	52
		LS MW (SE)	-0,887 (0,172)	-1,508 (0,162)
		LS MW-Differenz	**-0,621 [-1,089; -0,152] p = 0,0099**	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,0519		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	LTRA oder Chromone Ja	n	22	17
		LS MW (SE)	-1,010 (0,075)	-1,329 (0,086)
		LS MW-Differenz	**-0,319 [-0,544; -0,095] p = 0,0054**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
	LTRA oder Chromone Nein	n	46	42
		LS MW (SE)	-0,662 (0,051)	-1,244 (0,054)
		LS MW-Differenz	**-0,583 [-0,728; -0,437] p < 0,0001**	
Geographische Region				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1037		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	USA	n	11	14
		LS MW (SE)	-0,686 (0,135)	-1,113 (0,108)
		LS MW-Differenz	**-0,427 [-0,768; -0,087] p = 0,0140**	
	Europa	n	39	34
		LS MW (SE)	-0,931 (0,049)	-1,137 (0,054)
		LS MW-Differenz	**-0,206 [-0,350; -0,063] p = 0,0049**	
	Andere	n	25	32
		LS MW (SE)	-1,051 (0,074)	-1,508 (0,066)
		LS MW-Differenz	**-0,456 [-0,651; -0,262] p < 0,0001**	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,1206		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	USA	n	2	2
		LS MW (SE)	-1,100 (0,652)	-1,000 (0,652)
		LS MW-Differenz	0,100 [-3,867; 4,067] p = 0,9235	
	Europa	n	41	35
		LS MW (SE)	-0,615 (0,200)	-1,783 (0,216)
		LS MW-Differenz	**-1,168 [-1,754; -0,582] p = 0,0002**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
	Andere	n	16	13
		LS MW (SE)	-0,900 (0,277)	-1,031 (0,307)
		LS MW-Differenz	-0,131 [-0,979; 0,718] p = 0,7542	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen		p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001		
	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	-0,430 (0,147)	-0,471 (0,144)
		LS MW-Differenz	-0,040 [-0,451; 0,371] p = 0,8454	
	Europa	n	45	41
		LS MW (SE)	-0,747 (0,054)	-1,447 (0,058)
		LS MW-Differenz	**-0,700 [-0,855; -0,545] p< 0,0001**	
	Andere	n	19	14
		LS MW (SE)	-0,905 (0,069)	-0,939 (0,076)
		LS MW-Differenz	-0,034 [-0,236; 0,169] p = 0,7450	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende		p-Wert des Interaktionstests: 0,1134		
	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	-0,350 (0,643)	-0,100 (0,643)
		LS MW-Differenz	0,250 [-1,974; 2,474] p = 0,7925	
	Europa	n	45	41
		LS MW (SE)	-0,733 (0,206)	-1,644 (0,216)
		LS MW-Differenz	**-0,911 [-1,505; -0,316;] p = 0,0031**	
	Andere	n	19	14

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW (SE)	-1,147 (0,268)	-1,014 (0,312)
		LS MW-Differenz	0,133 [-0,706; 0,973] p = 0,7486	
Geschlecht				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,0045		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	Weiblich	n	48	42
		LS MW (SE)	-0,833 (0,050)	-1,295 (0,054)
		LS MW-Differenz	**-0,462 [-0,606; -0,318] p < 0,0001**	
	Männlich	n	27	38
		LS MW (SE)	-1,129 (0,069)	-1,261 (0,058)
		LS MW-Differenz	-0,133 [-0,310; 0,045] p = 0,1418	
Geschlecht – C38072/3083			p-Wert des Interaktionstests: 0,0835	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	Weiblich	n	43	38
		LS MW (SE)	-0,683 (0,052)	-1,255 (0,056)
		LS MW-Differenz	**-0,571 [-0,721; -0,422] p < 0,0001**	
	Männlich	n	25	21
		LS MW (SE)	-0,951 (0,074)	-1,295 (0,080)
		LS MW-Differenz	**-0,344 [-0,558; -0,130] p = 0,0017**	
Ethnie				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: 0,1142		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	Kaukasier	n	60	63
		LS MW (SE)	-0,950 (0,155)	-1,444 (0,151)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	**-0,494 [-0,922; -0,067;] p = 0,0238**	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	3	3
		LS MW (SE)	-1,667 (1,307)	0,000 (1,307)
		LS MW-Differenz	1,667 [-3,466; 6,800] p = 0,4183	
	Asiaten	n	4	6
		LS MW (SE)	-0,900 (0,689)	-1,633 (0,563)
		LS MW-Differenz	-0,733 [-2,785; 1,318] p = 0,4336	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen		p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001		
	Kaukasier	n	67	69
		LS MW (SE)	-0,889 (0,042)	-1,302 (0,041)
		LS MW-Differenz	**-0,413 [-0,528; -0,298] p < 0,0001**	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4	3
		LS MW (SE)	-1,522 (0,194)	-0,036 (0,218)
		LS MW-Differenz	**1,487 [0,906; 2,067] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	4	8
		LS MW (SE)	-1,208 (0,188)	-1,596 (0,141)
		LS MW-Differenz	-0,388 [-0,852; 0,077] p = 0,1009	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende		p-Wert des Interaktionstests: 0,1532		
	Kaukasier	n	67	69
		LS MW (SE)	-0,913 (0,145)	-1,400 (0,142)
		LS MW-Differenz	**-0,487 [-0,888; -0,085] p = 0,0179**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4	3
		LS MW (SE)	-1,400 (1,033)	-0,000 (1,193)
		LS MW-Differenz	1,400 [-2,658; 5,458] p = 0,4158	
	Asiaten	n	4	8
		LS MW (SE)	-0,900 (0,705)	-1,400 (0,498)
		LS MW-Differenz	-0,500 [-2,424; 1,424] p = 0,5753	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: 0,1801		
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	Kaukasier	n	47	38
		LS MW (SE)	-0,621 (0,185)	-1,721 (0,206)
		LS MW-Differenz	**-1,100 [-1,651; -0,548] p = 0,0002**	
	Asiaten	n	10	6
		LS MW (SE)	-1,300 (0,280)	-1,133 (0,361)
		LS MW-Differenz	0,167 [-0,813; 1,146] p = 0,7207	
	Andere*	n	2	6
		LS MW (SE)	0,200 (0,815)	-0,933 (0,471)
		LS MW-Differenz	-1,133 [-3,436; 1,170] p = 0,2739	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen		p-Wert des Interaktionstests: 0,0043		
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	-0,759 (0,049)	-1,373 (0,054)
		LS MW-Differenz	**-0,614 [-0,758; -0,471] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	12	7

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-5-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW (SE)	-0,969 (0,079)	-0,993 (0,099)
		LS MW-Differenz	-0,024 [-0,273; 0,225] p = 0,8492	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	-0,243 (0,217)	-0,885 (0,130)
		LS MW-Differenz	**-0,642 [-1,144; -0,139] p = 0,0128**	
Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende		p-Wert des Interaktionstests: 0,1775		
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	-0,683 (0,192)	-1,533 (0,208)
		LS MW-Differenz	**-0,850 [-1,412; -0,289] p = 0,0034**	
	Asiaten	n	12	7
		LS MW (SE)	-1,383 (0,240)	-1,086 (0,315)
		LS MW-Differenz	0,298 [-0,538; 1,133] p = 0,4626	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	-1,133 (0,942)	-0,933 (0,666)
		LS MW-Differenz	0,200 [-2,528; 2,928] p = 0,8673	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, LS MW = least squares Mittelwert, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-5 zu Woche 52“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-116). Es zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-5 über 52 Wochen“** wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-116). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und die geographische Region in Studie C38072/3082. Für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Ethnie zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation in Studie C38072/3083. Einen Hinweis für eine Effektmodifikation lieferten die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Geschlecht in Studie C38072/3083.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-5 zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-116). Für die beiden Subgruppen geographische Region und Ethnie zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation in Studie C38072/3083.

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-117).
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** wiesen Europäer, US-Amerikaner und Patienten anderer Regionen zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf (Studie C38072/3082). In Studie C38072/3083 lag bei Patienten aus Europa ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ wiesen ebenfalls Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner und Patienten anderer Ethnie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.
Die Gruppe der Patienten mit **LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn** zeigte zu den Zeitpunkten „von Studienbeginn zu Woche 52“ und „von Studienbeginn zu Studienende“ kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe. Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ vor. Bei der Auswertung des Effektes zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ zeigten sowohl Patienten ohne als auch mit

LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten in beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Männer zeigten lediglich einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab in Studie C38072/3083.

4.3.1.3.2.13 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des ACQ-5

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des ACQ-5-Scores“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Differenz des LS MW zu Woche 52							
Meta-Analyse	0,1915	0,2444	0,6325	0,7324	0,1638	0,4005	0,2586
Differenz des LS MW über 52 Wochen							
Meta-Analyse	0,0000	0,0305	0,9083	0,7738	0,7900	0,0159	0,0000
Differenz des LS MW zu Studienende							
Meta-Analyse	0,0752	0,1927	0,2841	0,7493	0,0551	0,2924	0,1414

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

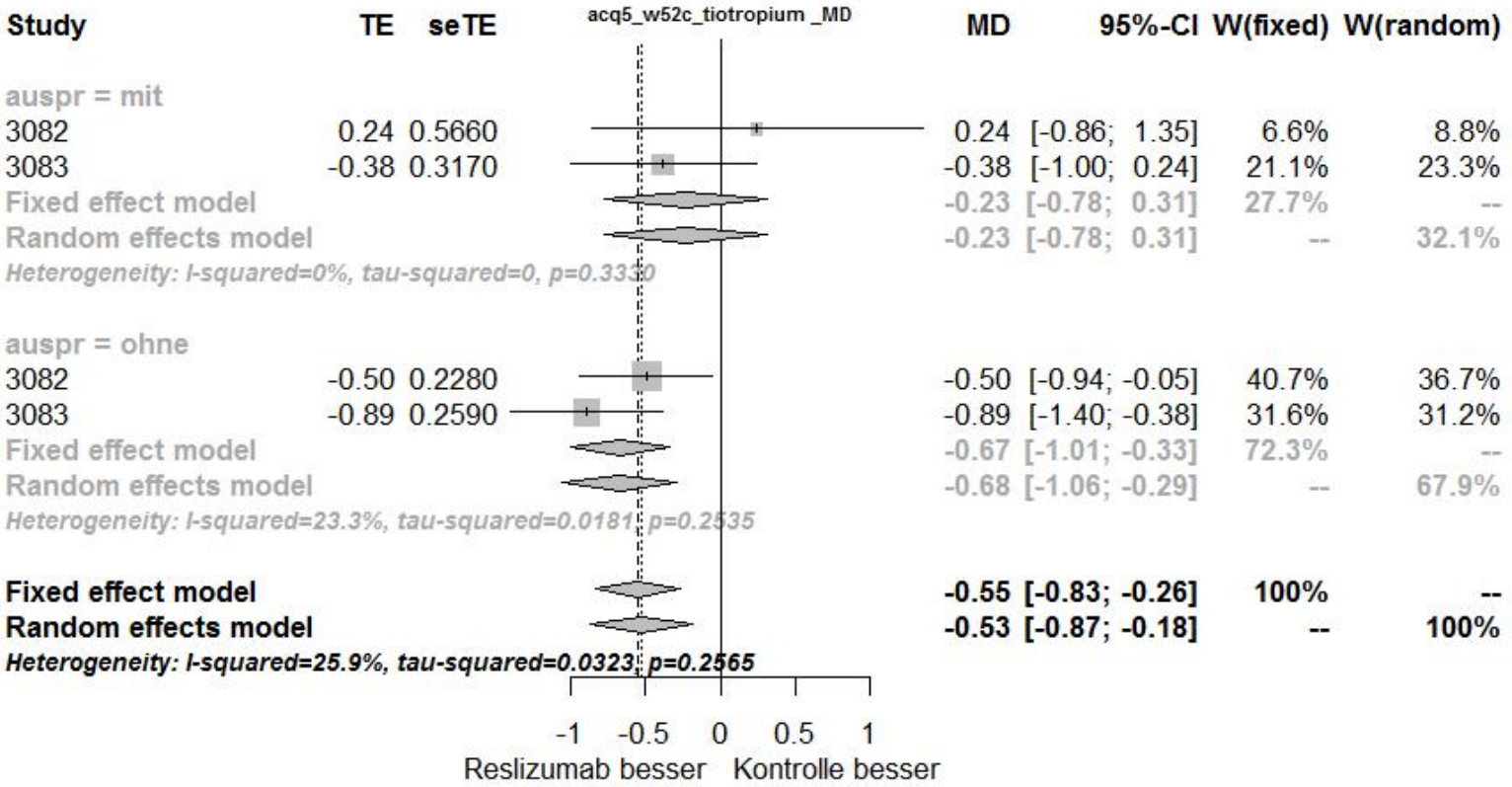


Abbildung 4-114: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

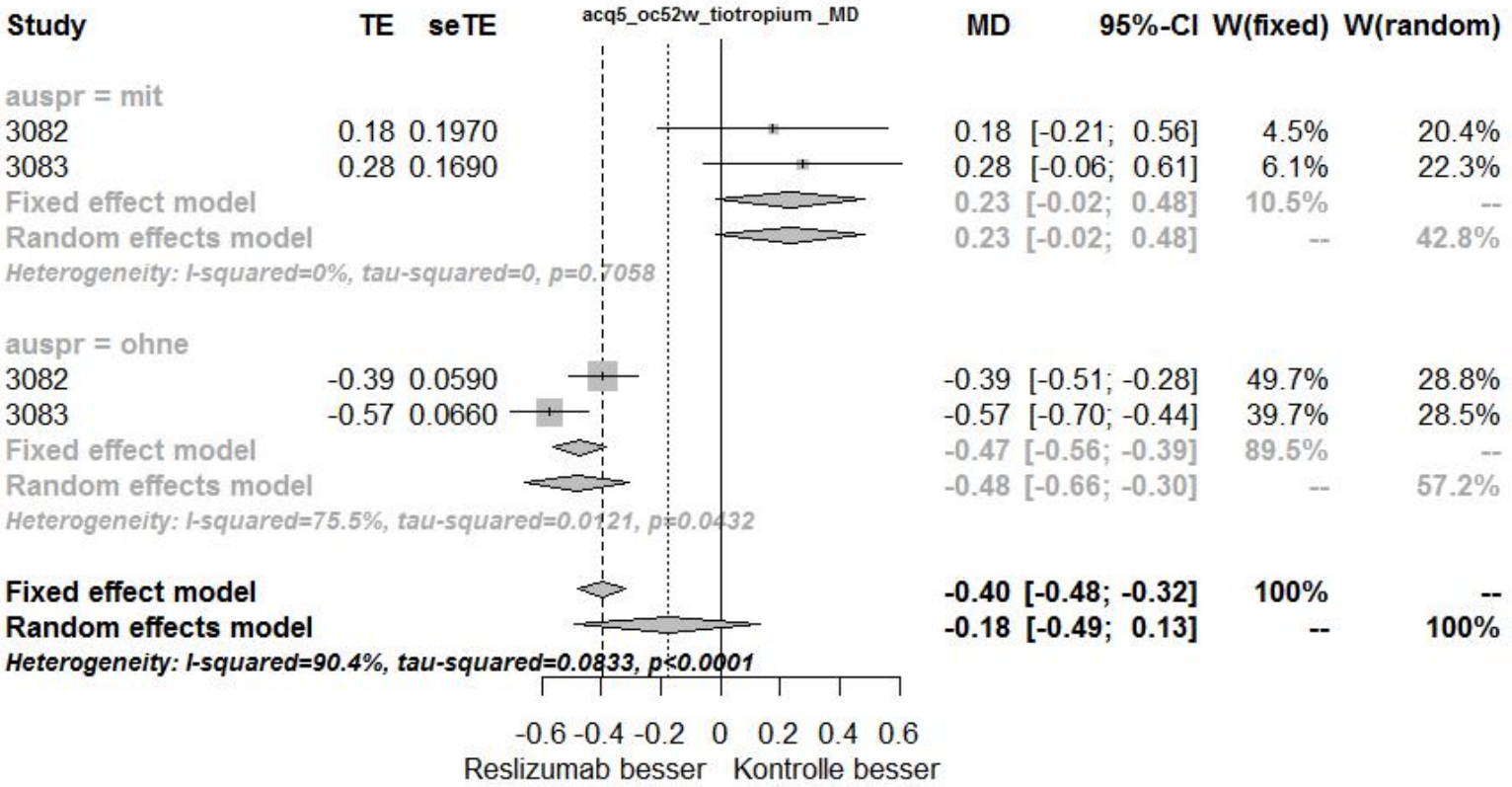


Abbildung 4-115: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

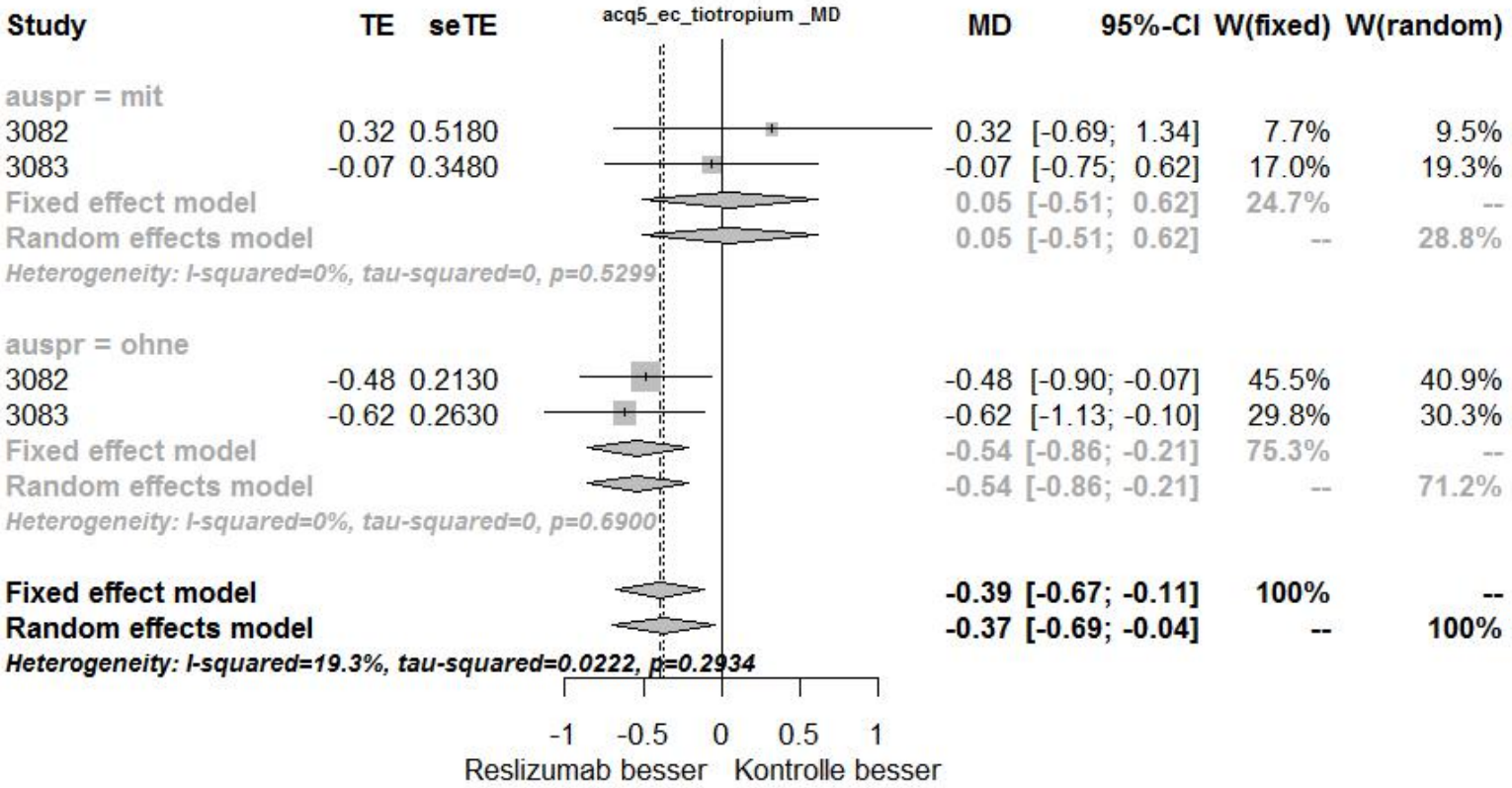


Abbildung 4-116: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

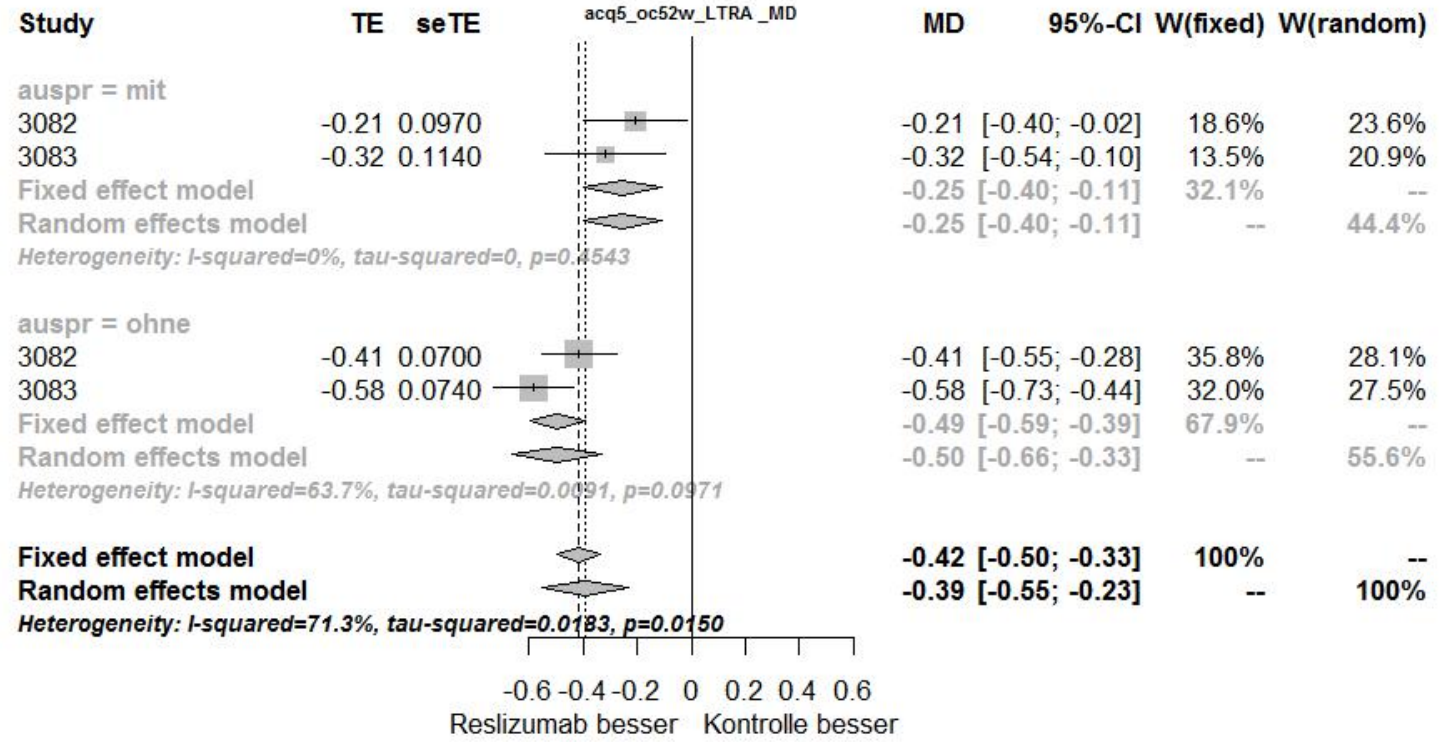


Abbildung 4-117: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

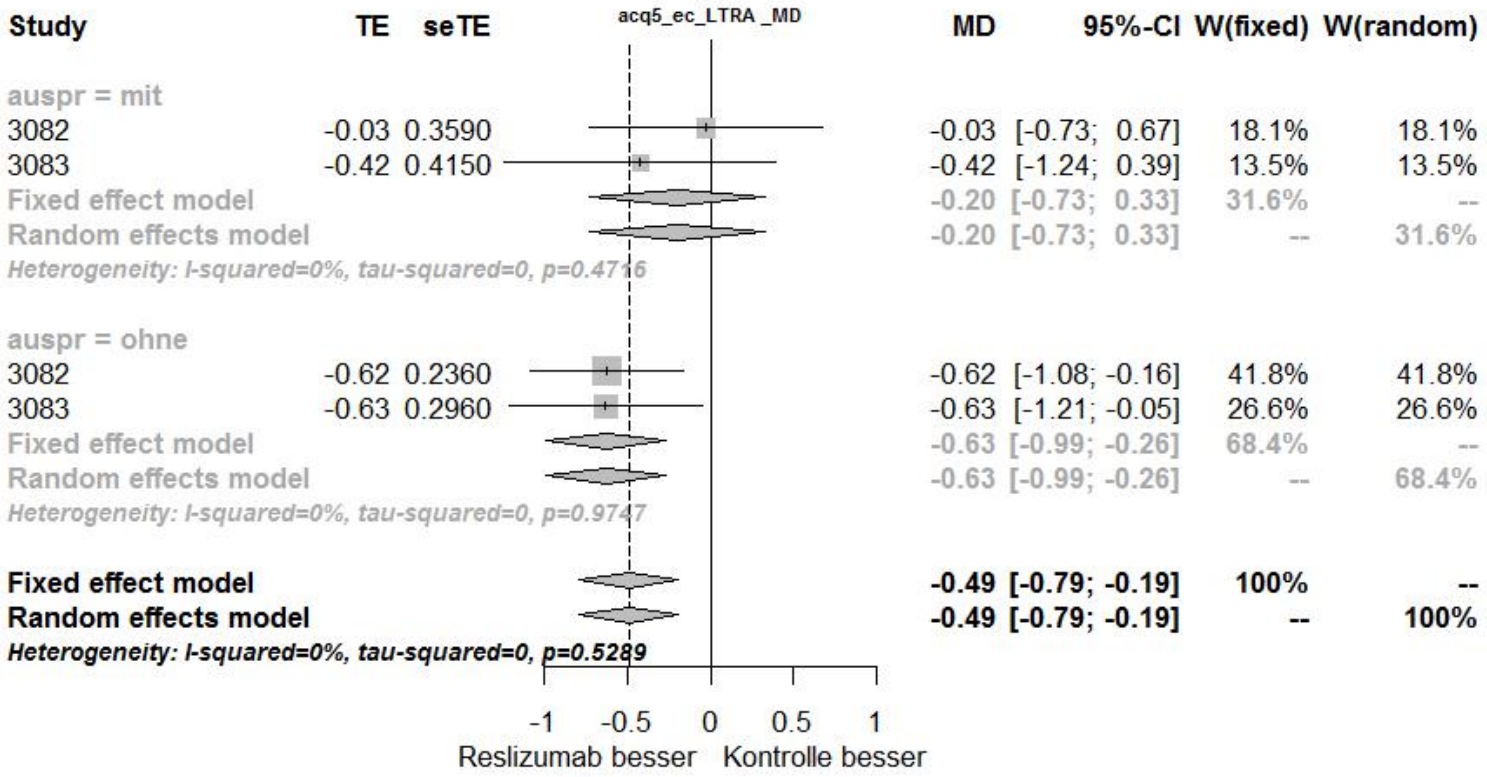


Abbildung 4-118: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

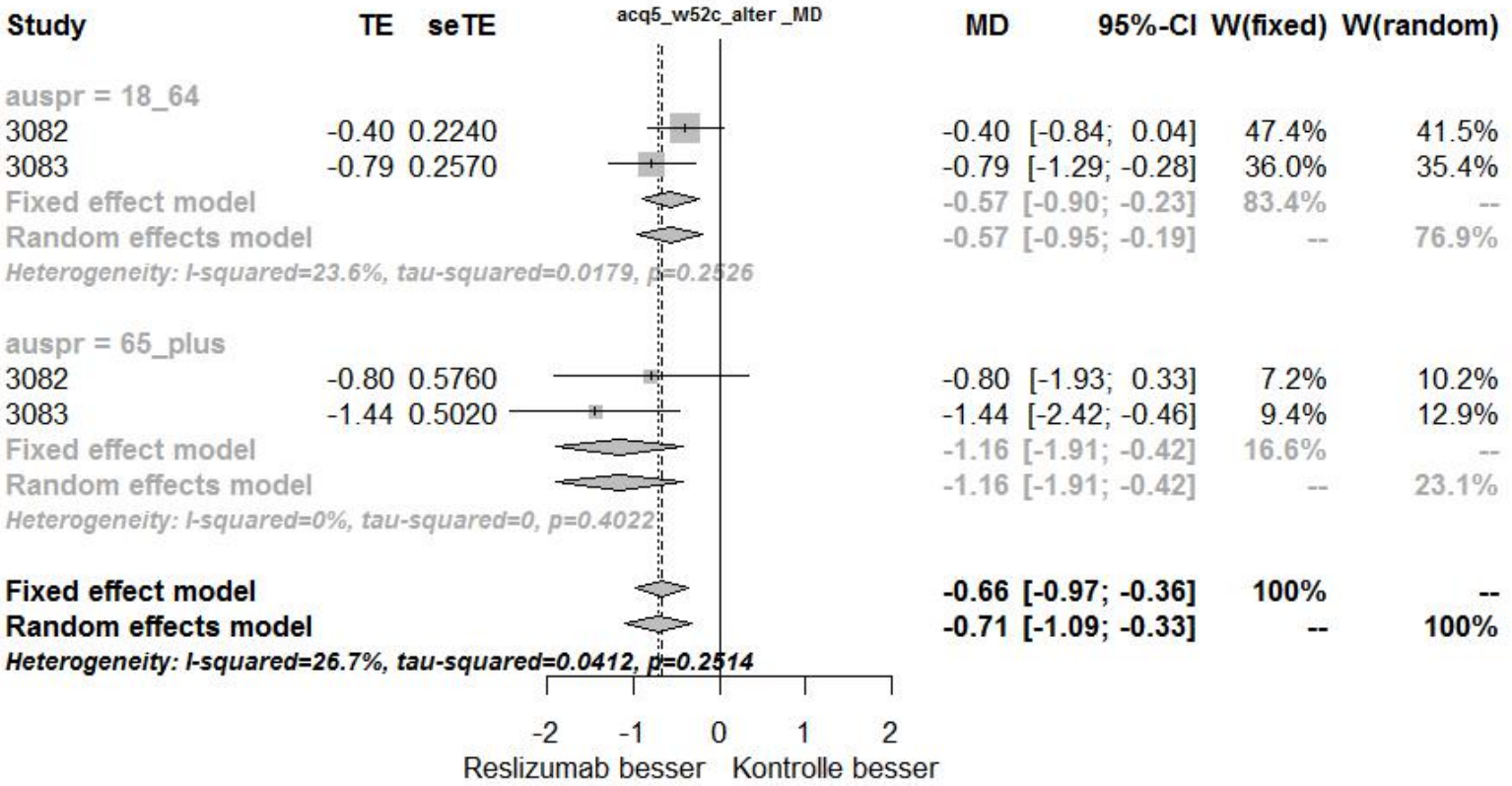


Abbildung 4-119: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

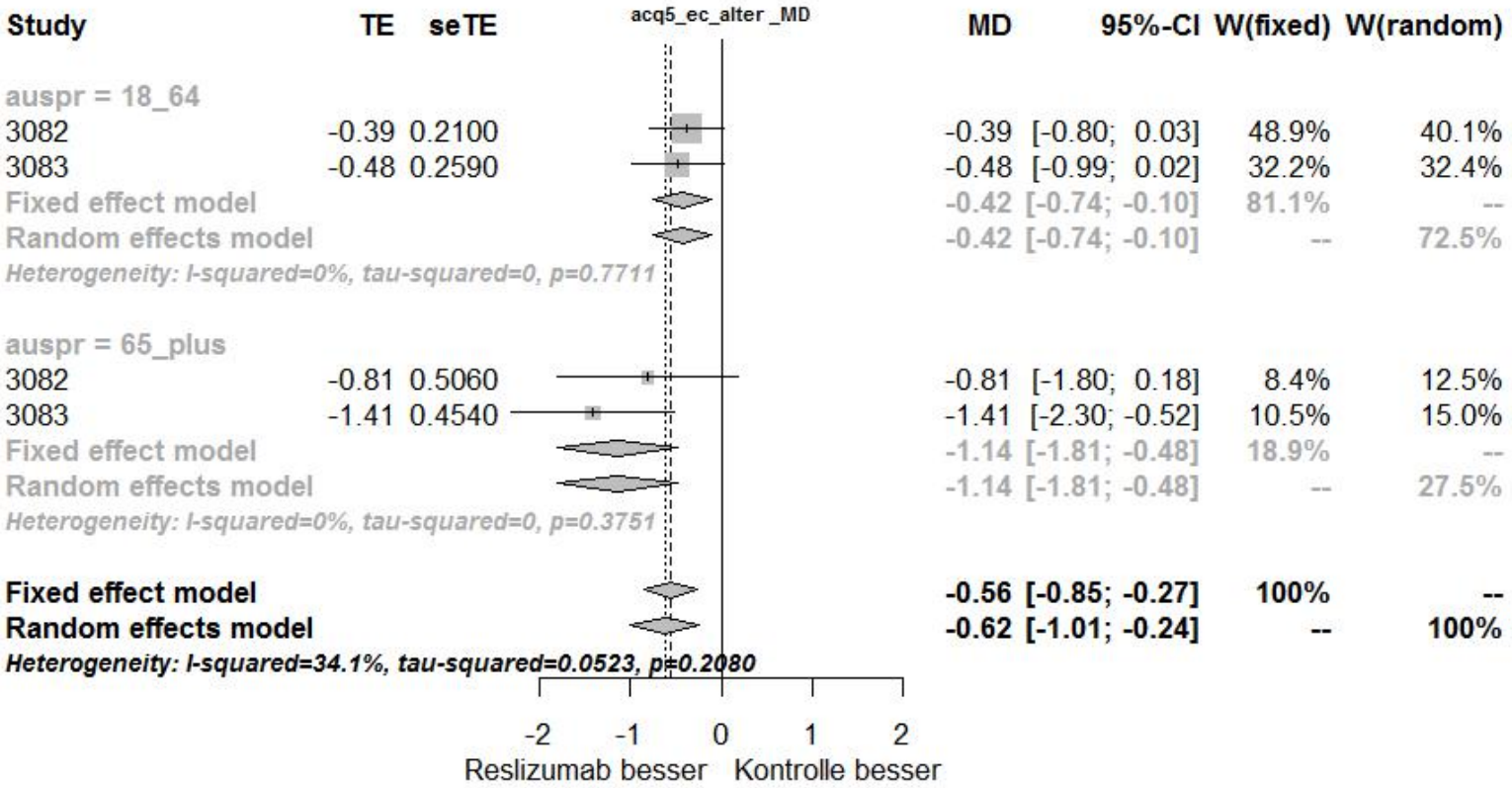


Abbildung 4-120: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

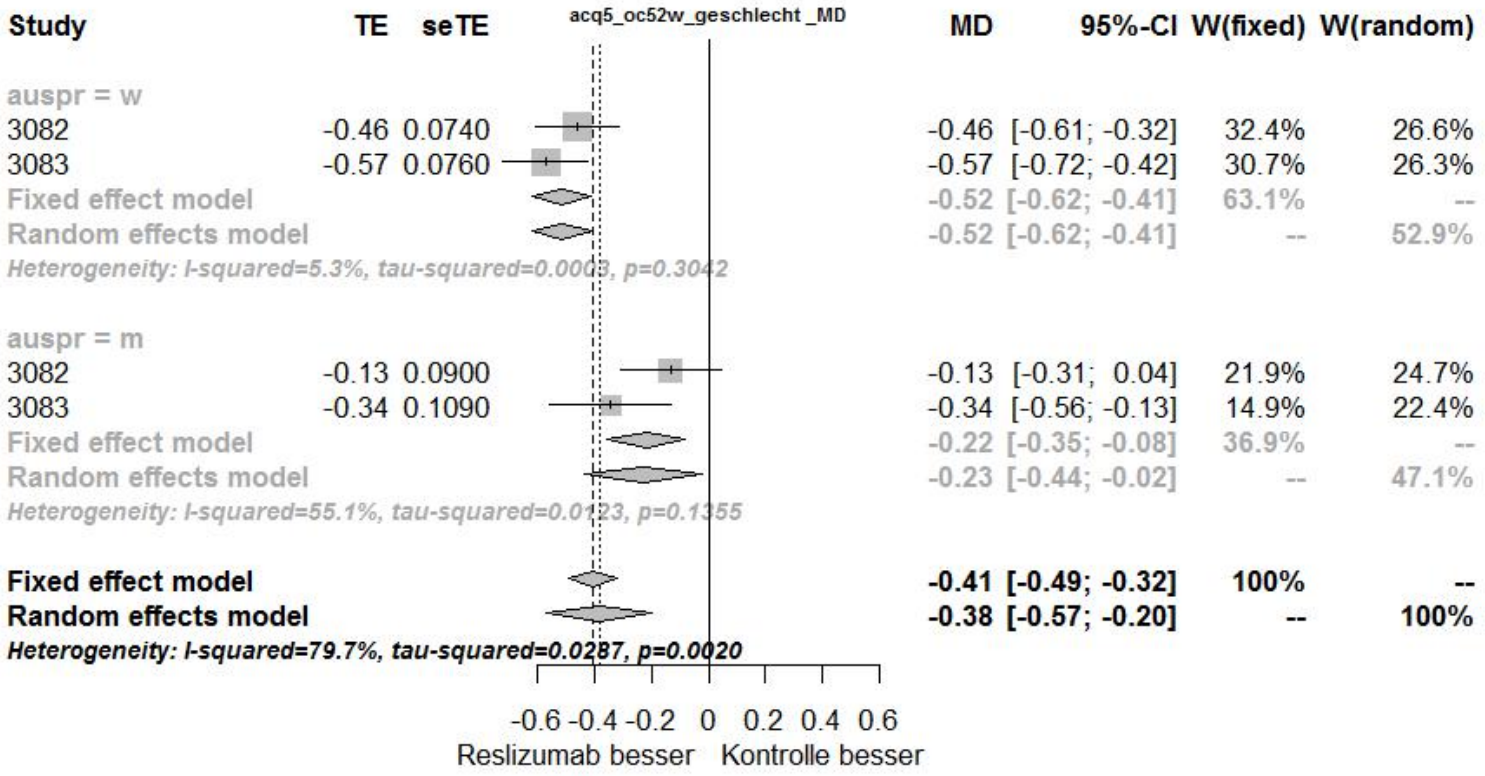


Abbildung 4-121: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

w = weiblich, m = männlich

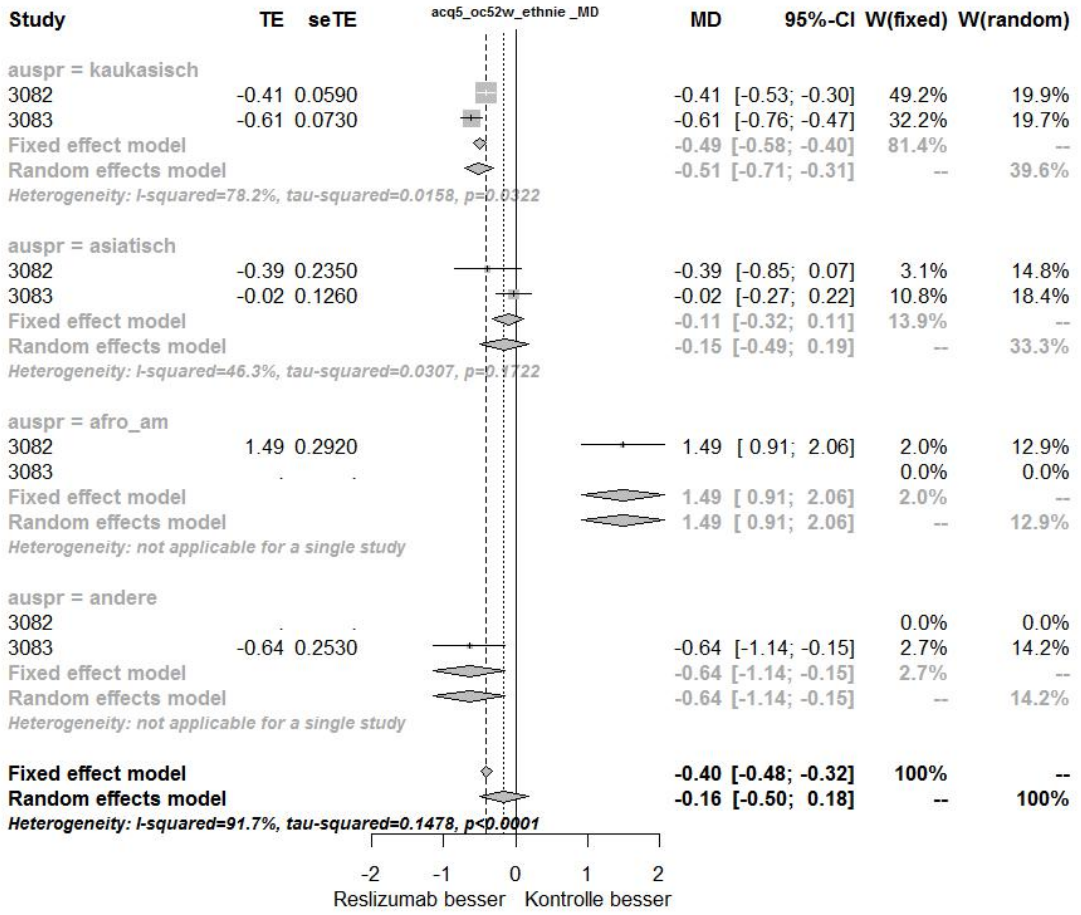


Abbildung 4-122: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

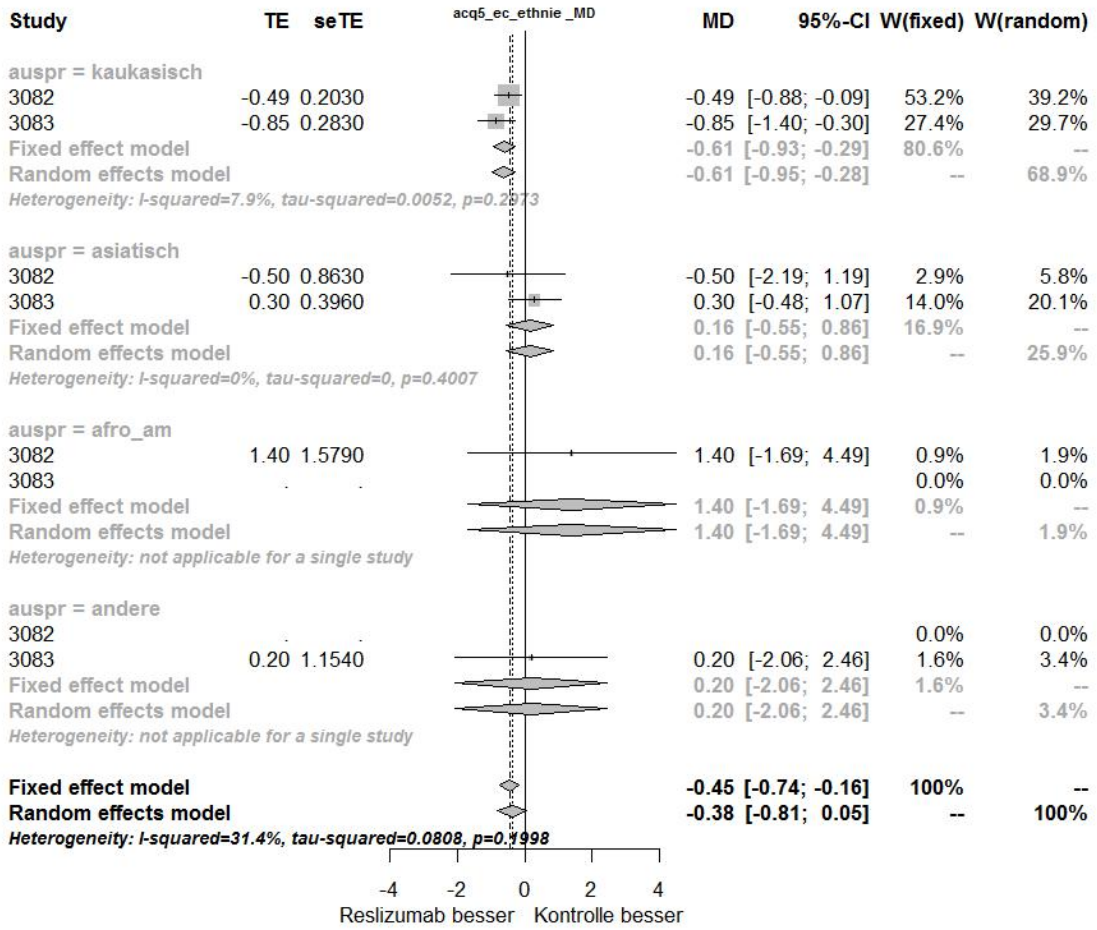


Abbildung 4-123: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-5 zu Woche 52“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Alter beobachtet (Tabelle 4-118).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-5 über 52 Wochen“** wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Geschlecht und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-118).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-5 zu Studienende“** wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Alter und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-118).

Patienten mit **Tiotropium**-Anwendung zu Studienbeginn zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-114, Abbildung 4-115 und Abbildung 4-116). Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die **Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ vor (Abbildung 4-117). Bei der Auswertung des Effektes zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ zeigten sowohl Patienten ohne als auch mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Studienende“ zeigten Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch das **Alter** vor (Abbildung 4-119 und Abbildung 4-120). Sowohl 18 – 64-jährige Patienten als auch Patienten ≥ 65 Jahre zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch das **Geschlecht** vor (Abbildung 4-121). Sowohl Frauen als auch Männer zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ Zeigten Kaukasier und Patienten anderer Ethnie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab. Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Asiatische Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zu Ungunsten von SoC + Reslizumab. Hierbei fließt aber lediglich die Studie C38072/3082 in die Bewertung ein, da in Studie C38072/3083 keine Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner teilnahmen. In Bezug auf die mögliche Effektmodifikation durch die

Ethnie zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Studienende“ wiesen Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider (Abbildung 4-123).

4.3.1.3.2.14 Subgruppen – Einzelstudien: ACQ-5-Responder

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,1039	0,6190	0,0933	0,5947	0,0400	0,0534	0,3325
C38072/3083	0,0931	0,5276	0,7584	0,1572	0,0494	0,2040	0,0745
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,0900	0,6252	0,1267	0,6230	0,2355	0,0555	0,4241
C38072/3083	0,5990	0,7247	0,8885	0,5854	0,3442	0,3196	0,2357
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,0549	0,6164	0,0937	0,6318	0,0665	0,0480	0,4791
C38072/3083	0,4887	0,6804	0,8999	0,1127	0,1346	0,2291	0,3321

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,2755	0,2811	0,0626	0,8598	0,4147	0,0483	0,1642
C38072/3083	0,0752	0,7074	0,8456	0,8475	0,4179	0,7583	0,2393
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,2944	0,2918	0,0895	0,8646	0,4784	0,0472	0,3009
C38072/3083	0,2189	0,7878	0,8604	0,8448	0,4962	0,7899	0,6608
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,2546	0,2818	0,0623	0,9145	0,4158	0,0417	< 0,0001
C38072/3083	0,1461	0,7772	0,8334	0,8993	0,4357	0,7832	0,9144

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,0744	0,7052	0,0631	0,8554	0,1548	0,0220	0,1802
C38072/3083	0,9579	0,7008	0,5716	0,4853	0,0632	0,9558	0,2575
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,0623	0,7108	0,0901	0,8569	0,2267	0,0218	0,2778
C38072/3083	0,8847	0,8107	0,6957	0,5292	0,2938	0,9691	0,8022
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,0290	0,7030	0,0635	0,8824	0,0634	0,0177	0,2739
C38072/3083	0,8580	0,7930	0,6740	0,6442	0,1196	0,9652	0,7443

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-122: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ACQ-5-Responder“

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1039; RR: 0,0900; ARR: 0,0549			
	Tiotropium Ja	n	5 (6,5)	8 (10,0)
		# Responder	4 (5,2)	4 (5,0)
		OR	0,2500 [0,0187; 3,3419] p = 0,2947	
		RR	0,6250 [0,2753; 1,4190] p = 0,2612	
		ARR	-0,3000 [-0,7929; 0,1929] p = 0,2329	
	Tiotropium Nein	n	62 (81,5)	64 (80,0)
		# Responder	37 (48,6)	49 (61,2)
		OR	**2,2072 [1,0226; 4,7643] p = 0,0437**	
		RR	**1,2829 [1,0037; 1,6398] p = 0,0466**	
		ARR	**0,1689 [0,0086; 0,3291] p = 0,0389**	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0744; RR: 0,0623; ARR: 0,0290		
	Tiotropium Ja	n	6 (7,8)	8 (10,0)
		# Responder	5 (6,5)	4 (5,0)
		OR	0,2000 [0,0155; 2,5756] p = 0,2171	
		RR	0,6000 [0,2751; 1,3088] p = 0,1992	
		ARR	-0,3333 [-0,7905; 0,1238] p = 0,1530	
	Tiotropium	n	69 (90,7)	72 (90,0)

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Nein	# Responder	41 (53,9)	55 (68,7)
		OR	**2,2095 [1,0693; 4,5654] p = 0,0323**	
		RR	**1,2856 [1,0179; 1,6237] p = 0,0350**	
		ARR	**0,1697 [0,0179; 0,3215] p = 0,0285**	
C38072/3083				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0931			
	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	4 (6,7)
		# Responder	4 (5,7)	4 (6,7)
		OR	5,0000 [0,1834; 136,329] p = 0,3399	
	Tiotropium Nein	n	53 (76,8)	46 (77,9)
		# Responder	27 (39,1)	39 (66,1)
		OR	**5,3651 [2,0376; 14,1268] p = 0,0007**	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0752; ARR: 0,1461			
	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	6 (10,1)
		# Responder	6 (8,6)	5 (8,4)
		OR	0,2821 [0,0094; 8,4188] p = 0,4651	
		ARR	-0,1429 [-0,5017; 0,2160] p = 0,4353	
	Tiotropium Nein	n	62 (89,8)	53 (89,8)
		# Responder	37 (53,6)	39 (66,1)
		OR	1,8822 [0,8509; 4,1638] p = 0,1185	
		ARR	0,1391 [-0,0312; 0,3094] p = 0,1094	

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3082				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0933; RR: 0,1267; ARR: 0,0937			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	22 (28,9)	11 (13,7)
		# Responder	15 (19,7)	6 (7,5)
		OR	0,5600 [0,1265; 2,4793] p = 0,4450	
		RR	0,8000 [0,4345; 1,4729] p = 0,4736	
		ARR	-0,1364 [0,4892; 0,2164] p = 0,4487	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	45 (59,2)	61 (76,2)
		# Responder	26 (34,2)	47 (58,7)
		OR	**2,4533 [1,0588; 5,6844] p = 0,0363**	
		RR	**1,3335 [1,0030; 1,7730] p = 0,0476**	
		ARR	**0,1927 [0,0139; 0,3715] p = 0,0346**	
	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0626; RR: 0,0895; ARR: 0,0623			
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	25 (32,8)	13 (16,2)
		# Responder	18 (23,6)	7 (8,7)
		OR	0,4537 [0,1122; 1,8341] p = 0,2675	
		RR	0,7479 [0,4274; 1,3086] p = 0,3088	
		ARR	-0,1815 [-0,5047; 0,1416] p = 0,2708	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Responder	31 (40,7)	52 (65,0)

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	2,1247 [0,9452; 4,7762] p = 0,0682	
		RR	1,2518 [0,9727; 1,6110] p = 0,0810	
		ARR	0,1561 [-0,0114; 0,3236] p = 0,0678	
		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0631; RR: 0,0901; ARR: 0,0635		
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	25 (32,8)	13 (16,2)
		# Responder	17 (22,3)	7 (8,7)
		OR	0,5490 [0,1386; 2,1751] p = 0,3933	
		RR	0,7919 [0,4475; 1,4011] p = 0,4228	
		ARR	-0,1415 [-0,4685; 0,1854] p = 0,3961	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Responder	29 (38,1)	52 (65,0)
		OR	**2,5103 [1,1242; 5,6057] p = 0,0247**	
		RR	**1,3381 [1,0229; 1,7506] p = 0,0336**	
		ARR	**0,1961 [0,0268; 0,3655] p = 0,0232**	
Geographische Region				
C38072/3083				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1572; ARR: 0,1127			
	USA	n	2 (2,8)	2 (3,3)
		# Responder	1 (1,4)	2 (3,3)
		OR	5,0000 [0,1133; 220,637] p = 0,4049	
		ARR	0,3333 [-0,3723; 1,0390] p = 0,3545	

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Europa	n	41 (59,4)	35 (59,3)
		# Responder	21 (30,4)	31 (52,5)
		OR	**7,3810 [2,2053; 24,7032] p = 0,0012**	
		ARR	**0,3735 [0,1877; 0,5593] p = 0,0001**	
	Andere	n	16 (23,1)	13 (22,0)
		# Responder	9 (13,0)	10 (16,9)
		OR	2,5926 [0,5106; 13,1651] p = 0,2505	
		ARR	0,2067 [-0,1273; 0,5407] p = 0,2250	
Alter				
C38072/3082				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0400; ARR: 0,0665			
	18 – 64 Jahre	n	63 (82,8)	68 (85,0)
		# Responder	39 (51,3)	49 (61,2)
		OR	1,5870 [0,7615; 3,3074] p = 0,2176	
		ARR	0,1015 [-0,0589; 0,2620] p = 0,2149	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	4 (5,0)
		# Responder	2 (2,6)	4 (5,0)
		OR	9,0000 [0,2982; 271,672] p = 0,2063	
		ARR	0,4000 [-0,1111; 0,9111] p = 0,1250	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1548; ARR: 0,0634			
	18 – 64 Jahre	n	71 (93,4)	75 (93,7)

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		# Responder	44 (57,8)	54 (67,5)
		OR	1,5779 [0,7871; 3,1632] p = 0,1986	
		ARR	0,1003 [-0,0516; 0,2522] p = 0,1957	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	5 (6,2)
		# Responder	2 (2,6)	5 (6,2)
		OR	11,0000 [0,3728; 324,541] p = 0,1649	
		ARR	0,4167 [-0,0742; 0,9076] p = 0,0962	
C38072/3083				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0494; ARR: 0,1346			
	18 – 64 Jahre	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Responder	29 (42,0)	38 (64,4)
		OR	**4,6798 [1,7785; 12,3141] p = 0,0018**	
		ARR	**0,3074 [0,1374; 0,4774] p = 0,0004**	
	≥ 65 Jahre	n	5 (7,2)	5 (8,4)
		# Responder	2 (2,8)	5 (8,4)
		OR	15,4000 [0,5573; 425,553] p = 0,1064	
		ARR	**0,5000 [0,0478; 0,9522] p = 0,0302**	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0632; ARR: 0,1196			
	18 – 64 Jahre	n	62 (89,8)	54 (91,5)
		# Responder	35 (50,7)	43 (72,8)
		OR	**3,0156 [1,3136; 6,9229] p = 0,0092**	

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	**0,2318 [0,0682; 0,3954] p = 0,0055**	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Responder	3 (4,3)	5 (8,4)
		OR	11,0000 [0,4256; 284,322] p = 0,1484	
		ARR	0,4167 [-0,0147; 0,8481] p = 0,0584	
Geschlecht				
C38072/3082				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0534; RR: 0,0555; ARR: 0,0480			
	Weiblich	n	43 (56,5)	37 (46,2)
		# Responder	24 (31,5)	30 (37,5)
		OR	**3,3929 [1,2242; 9,4031] p = 0,0188**	
		RR	**1,4527 [1,0675; 1,9770] p = 0,0175**	
		ARR	**0,2527 [0,0578; 0,4475] p = 0,0110**	
	Männlich	n	24 (31,5)	35 (43,7)
		# Responder	17 (22,3)	23 (28,7)
		OR	0,7892 [0,2566; 2,4270] p = 0,6796	
		RR	0,9277 [0,6531; 1,3178] p = 0,6753	
		ARR	-0,0512 [-0,2916; 0,1892] p = 0,6764	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0483; RR: 0,0472; ARR: 0,0417			
	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Responder	28 (36,8)	33 (41,2)

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		OR	**2,6190 [1,0291; 6,6652] p = 0,0434**	
		RR	**1,3469 [1,0113; 1,7939] p = 0,0416**	
		ARR	**0,2024 [0,0157; 0,3891] p = 0,0336**	
	Männlich	n	27 (35,5)	38 (47,5)
		# Responder	21 (27,6)	26 (32,5)
		OR	0,6190 [0,1987; 1,9284] p = 0,4081	
		RR	0,8797 [0,6546; 1,1821] p = 0,3952	
		ARR	-0,0936 [-0,3091; 0,1219] p = 0,3947	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0220; RR: 0,0218; ARR: 0,0177			
	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Responder	26 (34,2)	34 (42,5)
		OR	**3,5962 [1,3813; 9,3625] p = 0,0088**	
		RR	**1,4945 [1,1086; 2,0148] p = 0,0084**	
		ARR	**0,2679 [0,0835; 0,4522] p = 0,0044**	
	Männlich	n	27 (35,5)	38 (47,5)
		# Responder	20 (26,3)	25 (31,2)
		OR	0,6731 [0,2261; 2,0037] p = 0,4769	
		RR	0,8882 [0,6450; 1,2230] p = 0,4675	
		ARR	-0,0828 [-0,3066; 0,1409] p = 0,4681	

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Ethnie				
C38072/3082				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1642; ARR: < 0,0001			
	Kaukasier	n	67 (88,1)	69 (86,2)
		# Responder	42 (55,2)	52 (65,0)
		OR	1,8207 [0,8702; 3,8094] p = 0,1116	
		ARR	0,1268 [-0,0273; 0,2809] p = 0,1069	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4 (5,2)	3 (3,7)
		# Responder	4 (5,2)	1 (1,2)
		OR	0,0667 [0,0019; 2,3314] p = 0,1354	
		ARR	-0,5250 [-1,0674; 0,0174] p = 0,0578	
	Asiaten	n	4 (5,2)	8 (10,0)
		# Responder	3 (3,9)	6 (7,5)
		OR	1,0000 [0,0625; 15,9883] p = 1,0000	
		ARR	0,0000 [-0,5197; 0,5197] p = 1,0000	
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1802			
	Kaukasier	n	67 (88,1)	69 (86,2)
		# Responder	40 (52,6)	53 (66,2)
		OR	**2,2359 [1,0644; 4,6968] p = 0,0336**	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4 (5,2)	3 (3,7)
		# Responder	3 (3,9)	1 (1,2)

Subgruppenergebnisse – ACQ-5-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	0,1667 [0,0062; 4,5150] p = 0,2871	
	Asiaten	n	4 (5,2)	8 (10,0)
		# Responder	3 (3,9)	5 (6,2)
		OR	0,5556 [0,0382; 8,0856] p = 0,6670	
C38072/3083				
ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0745			
	Kaukasier	n	47 (68,1)	38 (64,4)
		# Responder	24 (34,7)	34 (57,6)
		OR	**8,1458 [2,4945; 26,6004] p = 0,0005**	
	Asiaten	n	10 (14,4)	6 (10,1)
		# Responder	7 (10,1)	6 (10,1)
		OR	6,0667 [0,2616; 140,709] p = 0,2610	
	Andere*	n	2 (2,8)	6 (10,1)
		# Responder	0 (0)	3 (5,0)
		OR	5,0000 [0,1705; 146,651] p = 0,3505	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ACQ = Asthma Control Questionnaire, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“** wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung und Geschlecht, ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Alter in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-122). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region, Alter und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“** wurde für die drei Subgruppen Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-122). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“** wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, Alter und Ethnie, ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-122). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Alter in Studie C38072/3083 beobachtet.

Hinsichtlich der **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Gruppe der Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich des **Schweregrades der Erkrankung** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Gruppe der Patienten mit einer ICS + LABA Behandlung zugunsten von SoC + Reslizumab.
In Bezug auf die **geographische Region** der Studienzentren zeigte sich in allen drei Subgruppen (USA, Europa, andere Länder) ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Bei der für Deutschland relevanten Population der Europäer lag ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor.
In Bezug auf eine mögliche Effektmodifikation durch das **Alter** zeigte sich kein klares Ergebnis. In Studie C38072/3082 lag weder bei 18 – 64-Jährigen noch bei ≥ 65-Jährigen ein statistisch signifikanten Ergebnis vor. Hingegen in Studie C38072/3083 war in beiden Subgruppenmerkmalen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab zu sehen. Der Effekt war in der Gruppe der 18 – 64-Jährigen statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab. Bei den Patienten ≥ 65 Jahren zeigte das Effektmaß ARR einen statistisch signifikanten Vorteil von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** der Studienteilnehmer zeigten Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** der Studienteilnehmer zeigten drei Subgruppen (Kaukasier, Asiaten, Andere) einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Bei der für Deutschland relevanten Population der

Kaukasier lag ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor. Bei Asiaten und Patienten anderer Herkunft war der Effekt nicht signifikant.

4.3.1.3.2.15 Subgruppen – Meta-Analyse: ACQ-5-Responder

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,4197	0,8841	0,4802	0,5833	0,2528	0,9178	0,4879
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,4418	0,7153	0,3934	0,2285	0,2696	0,7254	0,6007

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,1393	0,4255	0,0972	0,9234	0,3435	0,3143	0,3420
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,0434	0,4969	0,1705	0,7400	0,3338	0,2252	0,4049

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,2833	0,7158	0,5235	0,6899	0,1804	0,2966	0,3765
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,2585	0,8150	0,4068	0,2450	0,2078	0,2897	0,5265

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

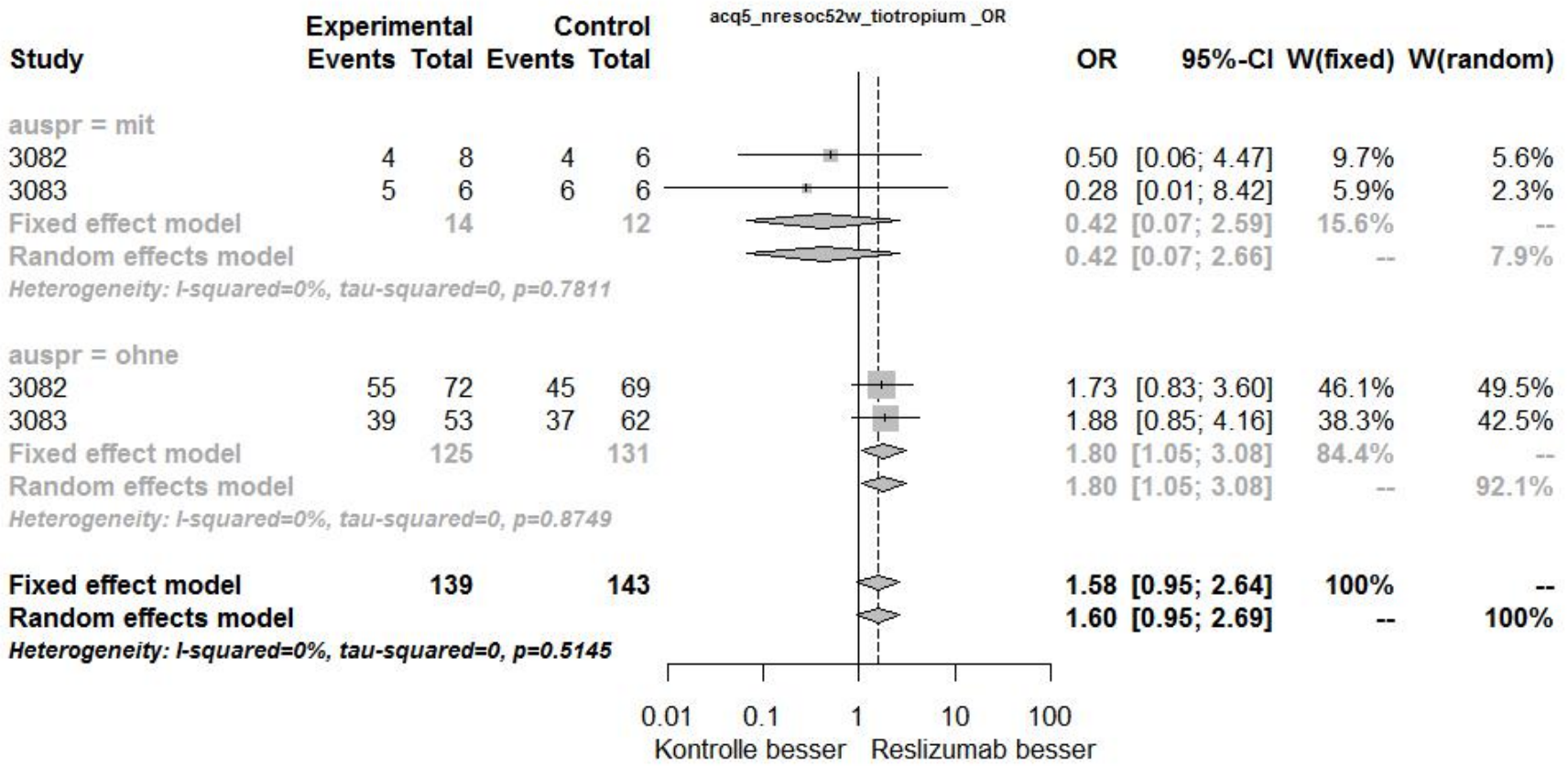


Abbildung 4-124: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

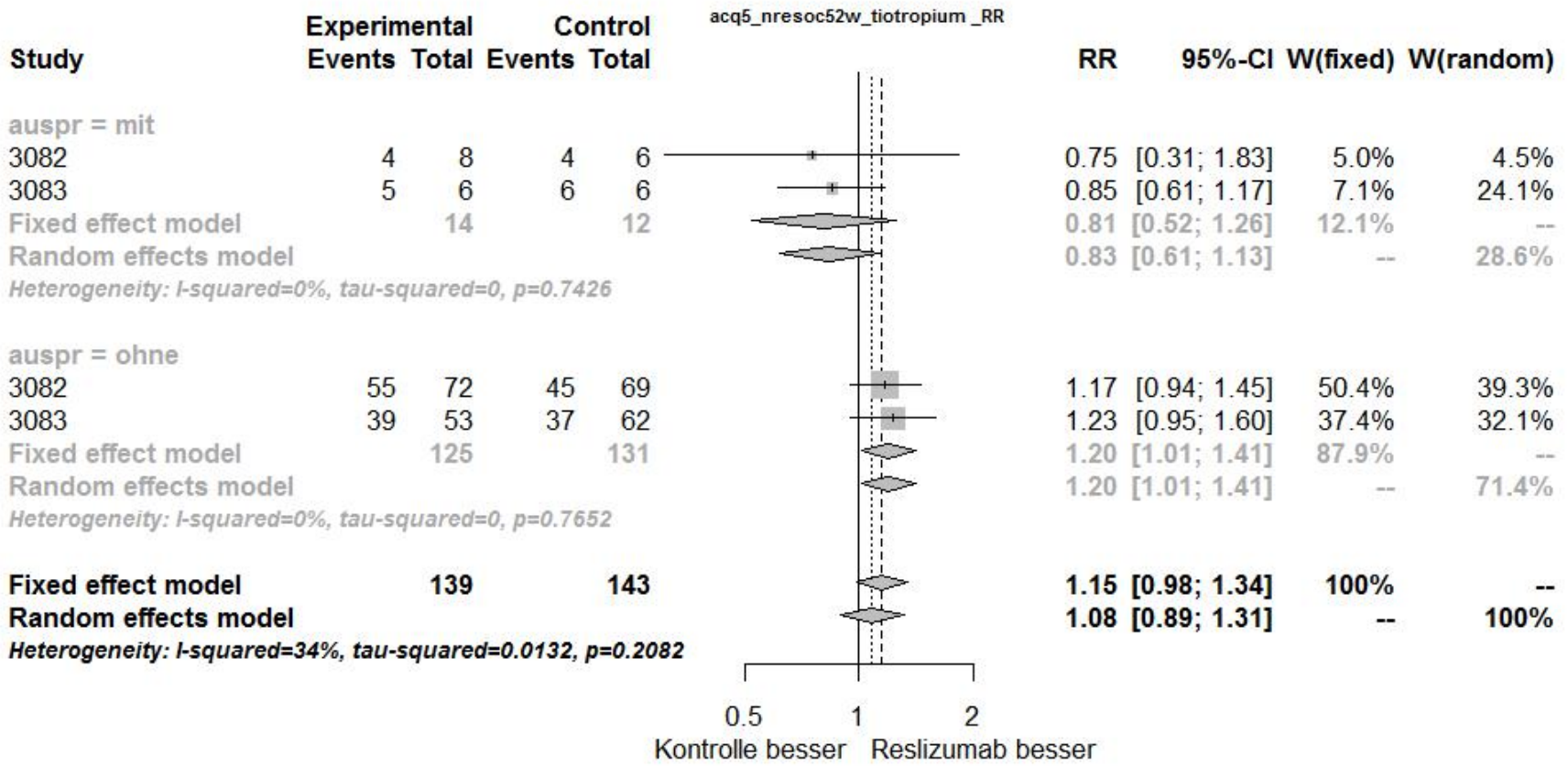


Abbildung 4-125: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

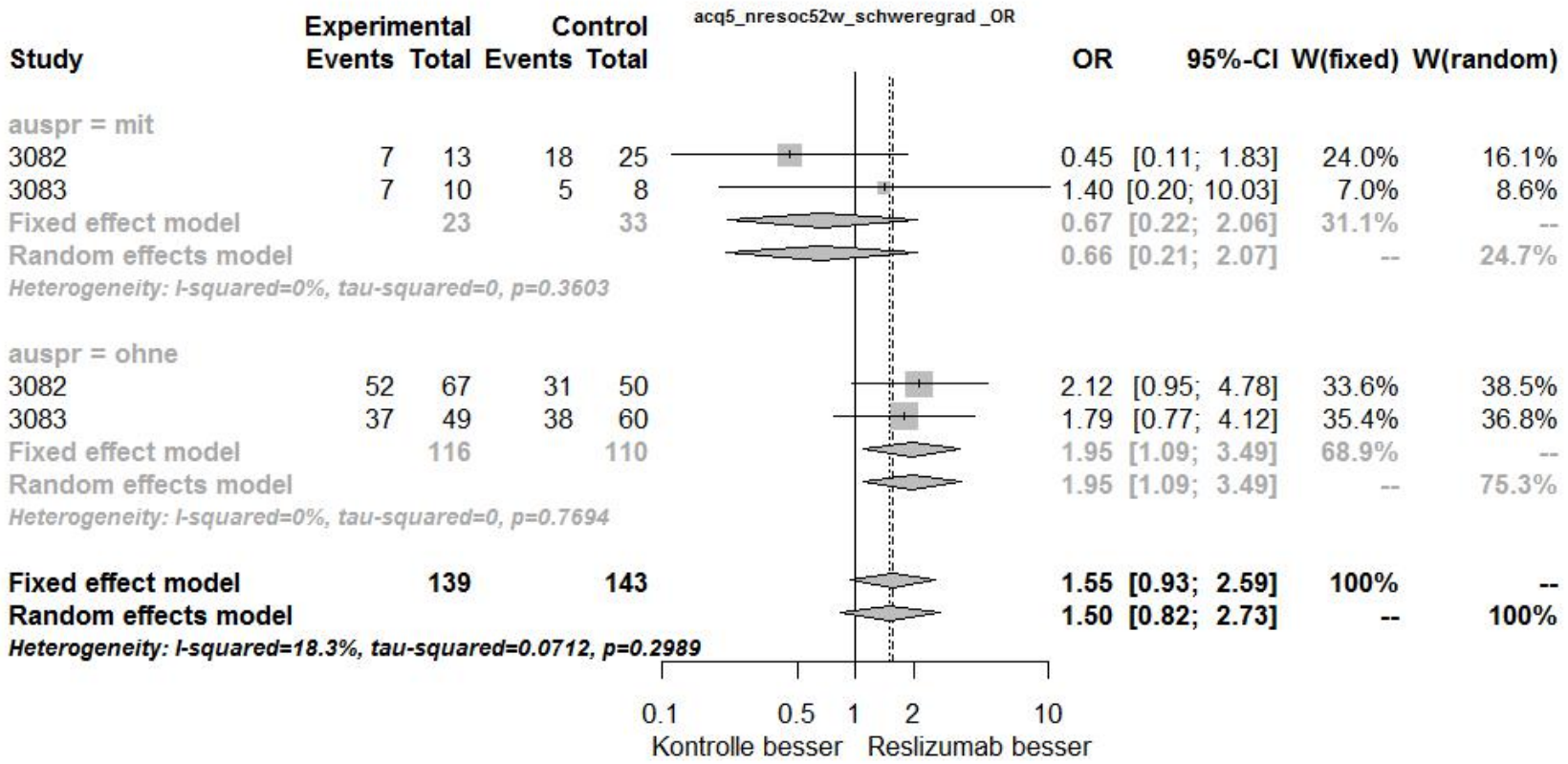


Abbildung 4-126: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

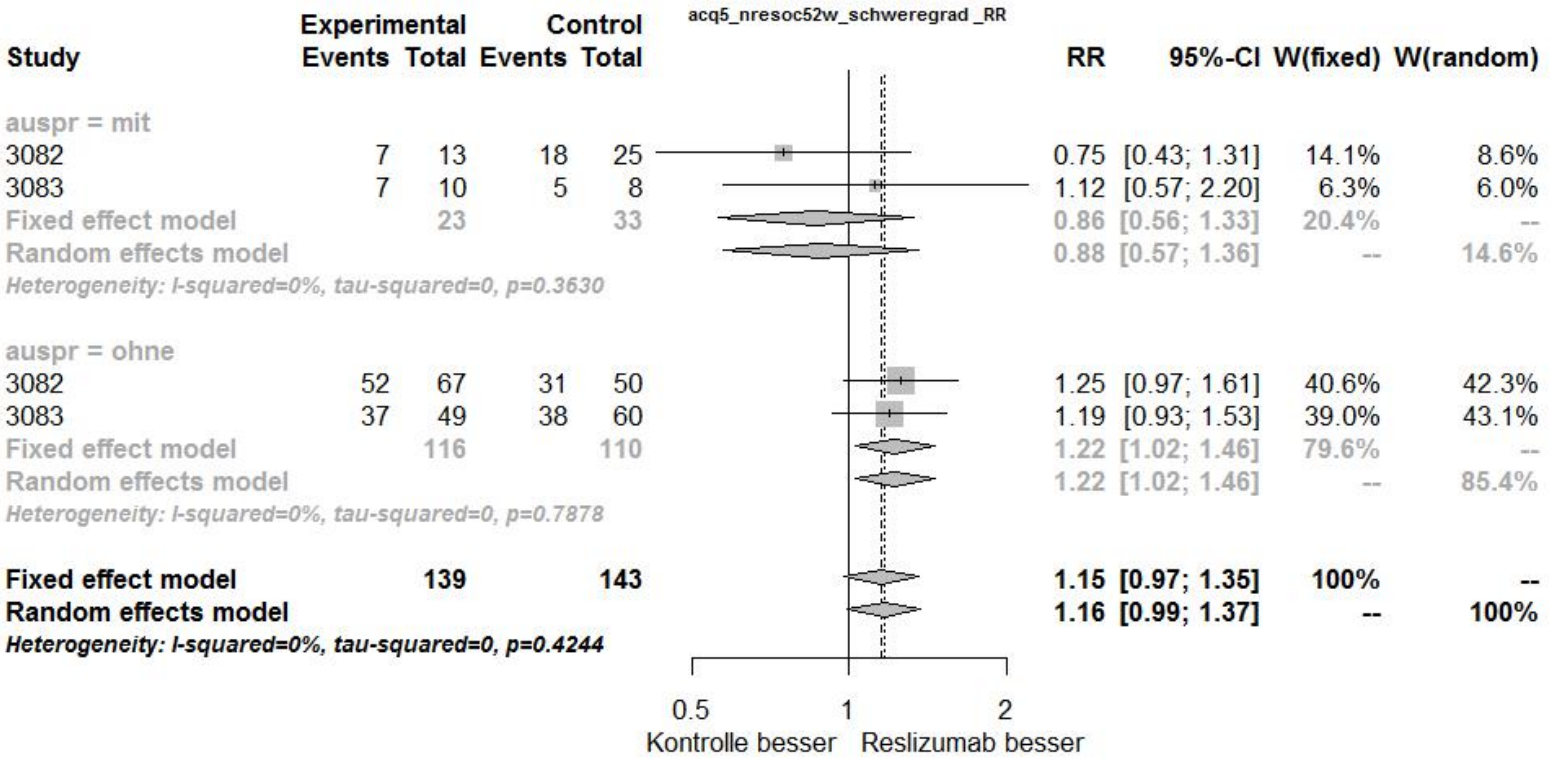


Abbildung 4-127: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

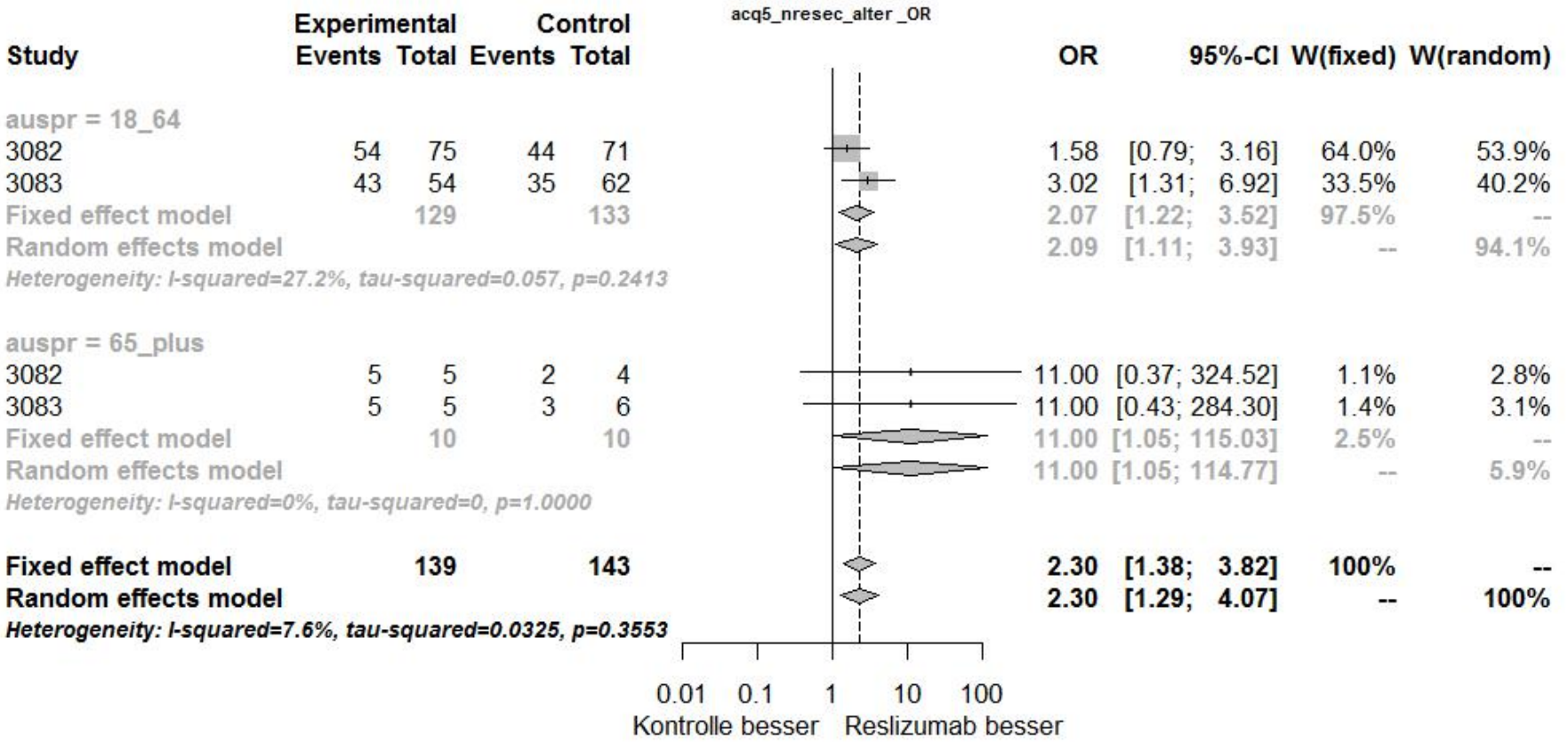


Abbildung 4-128: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „ACQ-5-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Es wurde kein Zusatznutzen für den Endpunkt **„ACQ-5-Responder zu Woche 52“** auf meta-analytischer Ebene abgeleitet. Es wurde daher auf eine detaillierte Beschreibung einer Effektmodifikation verzichtet. Es zeigte sich kein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen (Tabelle 4-123).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-5-Responder über 52 Wochen“** wurde für die beiden Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Schweregrad der Erkrankung beobachtet (Tabelle 4-124).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-5-Responder zu Studienende“** wurde für die Subgruppe Alter beobachtet (Tabelle 4-125).

Hinsichtlich der **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** wies die Gruppe der Patienten mit Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-124 und Abbildung 4-125).
In Bezug auf die mögliche Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** wiesen Patienten mit ICS + LABA + OCS-Therapie kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Patienten mit ICS + LABA-Therapie zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-126 und Abbildung 4-127).
Für die mögliche Effektmodifikation durch das **Alter** zeigte die Gruppe der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten im Alter von 18 – 64 Jahren zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-128).

4.3.1.3.2.16 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des ACQ-7

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
LS MW-Differenz zu Wochen 52							
C38072/3082	0,2266	0,3150	0,9561	0,9370	0,5370	0,4248	0,2612
C38072/3083	0,6595	0,7670	0,5915	0,0480	0,5855	0,9361	0,1707
LS MW-Differenz über 52 Wochen							
C38072/3082	0,0010	0,2380	0,0594	0,7354	0,8334	0,0014	< 0,0001
C38072/3083	0,0235	0,2180	0,0826	< 0,0001	0,5692	0,2496	0,0056
LS MW-Differenz zu Studienende							
C38072/3082	0,1605	0,3440	0,7550	0,9510	0,4706	0,3481	0,2402
C38072/3083	0,7532	0,8727	0,8734	0,0668	0,3746	0,7589	0,1216

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,20

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-127: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores“

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0010			
	Tiotropium Ja	n	6	8
		LS MW (SE)	-1,008 (0,140)	-0,789 (0,115)
		LS MW-Differenz	0,219 [-0,139; 0,577] p = 0,2288	
	Tiotropium Nein	n	69	72
		LS MW (SE)	-0,816 (0,038)	-1,189 (0,037)
		LS MW-Differenz	**-0,373 [-0,477; -0,270] p < 0,0001**	
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests 0,1605			
	Tiotropium Ja	n	6	8
		LS MW (SE)	-1,167 (0,398)	-0,750 (0,345)
		LS MW-Differenz	0,417 [-0,730; 1,563] p = 0,4439	
	Tiotropium Nein	n	69	72
		LS MW (SE)	-0,789 (0,132)	-1,238 (0,129)
		LS MW-Differenz	**-0,449 [-0,814; -0,085] p = 0,0161**	
C38072/3083				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0235			
	Tiotropium Ja	n	6	6
		LS MW (SE)	-0,929 (0,103)	-1,024 (0,118)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	-0,095 [-0,405; 0,215] p = 0,5443	
	Tiotropium Nein	n	62	53
		LS MW (SE)	-0,655 (0,039)	-1,178 (0,042)
		LS MW-Differenz	**-0,523 [-0,636; -0,410] p < 0,0001**	
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3082				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0594			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	25	13
		LS MW (SE)	-0,803 (0,071)	-1,314 (0,101)
		LS MW-Differenz	**-0,511 [-0,754; -0,267] p < 0,0001**	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50	67
		LS MW (SE)	-0,843 (0,043)	-1,118 (0,037)
		LS MW-Differenz	**-0,274 [-0,385; -0,164] p < 0,0001**	
C38072/3083				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0826			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8	10
		LS MW (SE)	-0,784 (0,128)	-1,478 (0,109)
		LS MW-Differenz	**-0,694 [-1,026; -0,362] p < 0,0001**	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	60	49
		LS MW (SE)	-0,668 (0,038)	-1,093 (0,043)
		LS MW-Differenz	**-0,425 [-0,537; -0,314] p < 0,0001**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Geographische Region				
C38072/3083				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,0480			
	USA	n	2	2
		LS MW (SE)	-0,714 (0,404)	-0,571 (0,404)
		LS MW-Differenz	0,143 [-2,316; 2,602] p = 0,8259	
	Europa	n	41	35
		LS MW (SE)	-0,512 (0,173)	-1,633 (0,187)
		LS MW-Differenz	**-1,120 [-1,627; -0,614] p < 0,0001**	
	Andere	n	16	13
		LS MW (SE)	-0,821 (0,238)	-0,857 (0,264)
		LS MW-Differenz	-0,036 [-0,765; 0,694] p = 0,9207	
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	-0,160 (0,106)	-0,265 (0,104)
		LS MW-Differenz	-0,105 [-0,401; 0,192] p = 0,4839	
	Europa	n	45	41
		LS MW (SE)	-0,657 (0,046)	-1,347 (0,050)
		LS MW-Differenz	**-0,690 [-0,824; -0,556] p < 0,0001**	
	Andere	n	19	14
		LS MW (SE)	-0,824 (0,060)	-0,842 (0,067)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	-0,018 [-0,195; 0,159] p = 0,8435	
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,0668			
	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	-0,179 (0,473)	0,000 (0,473)
		LS MW-Differenz	0,179 [-1,457; 1,814] p = 0,7983	
	Europa	n	45	41
		LS MW (SE)	-0,625 (0,179)	-1,495 (0,187)
		LS MW-Differenz	**-0,869 [-1,385; -0,354] p = 0,0012**	
	Andere	n	19	14
		LS MW (SE)	-1,030 (0,232)	-0,878 (0,270)
		LS MW-Differenz	0,153 [-0,574; 0,879] p = 0,6714	
Geschlecht				
C38072/3082				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0014			
	Weiblich	n	48	42
		LS MW (SE)	-0,756 (0,047)	-1,209 (0,050)
		LS MW-Differenz	**-0,453 [-0,587; -0,320] p < 0,0001**	
	Männlich	n	27	38
		LS MW (SE)	-0,958 (0,059)	-1,081 (0,049)
		LS MW-Differenz	-0,123 [-0,274; 0,028] p = 0,1094	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Ethnie				
C38072/3082				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Kaukasier	n	67	69
		LS MW (SE)	-0,777 (0,038)	-1,188 (0,037)
		LS MW-Differenz	**-0,411 [-0,514; -0,308] p < 0,0001**	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4	3
		LS MW (SE)	-1,376 (0,164)	-0,070 (0,183)
		LS MW-Differenz	**1,306 [0,818; 1,795] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	4	8
		LS MW (SE)	-1,151 (0,169)	-1,236 (0,127)
		LS MW-Differenz	-0,085 [-0,503; 0,334] p = 0,6903	
C38072/3083				
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,1707			
	Kaukasier	n	47	38
		LS MW (SE)	-0,514 (0,162)	-1,553 (0,0180)
		LS MW-Differenz	**-1,039 [-1,521; -0,557] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	10	6
		LS MW (SE)	-1,114 (0,241)	-1,048 (0,311)
		LS MW-Differenz	0,067 [-0,776; 0,909] p = 0,8677	
	Andere	n	2	6

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW (SE)	-0,143 (0,651)	-0,690 (0,376)
		LS MW-Differenz	-0,548 [-2,386; 1,290] p = 0,4934	
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0056			
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	-0,659 (0,043)	-1,267 (0,047)
		LS MW-Differenz	**-0,609 [-0,734; -0,484] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	12	7
		LS MW (SE)	-0,878 (0,069)	-0,988 (0,087)
		LS MW-Differenz	-0,110 [-0,330; 0,110] p = 0,3255	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	-0,250 (0,179)	-0,678 (0,107)
		LS MW-Differenz	**-0,428 [-0,841; -0,015] p = 0,0426**	
Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,1216			
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	-0,577 (0,167)	-1,375 (0,182)
		LS MW-Differenz	**-0,798 [-1,288; -0,307] p = 0,0017**	
	Asiaten	n	12	7
		LS MW (SE)	-1,179 (0,205)	-1,061 (0,269)
		LS MW-Differenz	0,117 [-0,597; 0,832] p = 0,7331	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	-1,238 (0,765)	-0,690 (0,541)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des ACQ-7-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		LS MW-Differenz	0,548 [-1,667; 2,762] p = 0,5570	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ACQ = Asthma Control Questionnaire, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, LS MW = least squares Mittelwert, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-7 zu Woche 52“** wurde für die beiden Subgruppen geographische Region und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-126).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-7 über 52 Wochen“** wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-126). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung in Studie C38072/3082. Ein Beleg für eine Effektmodifikation wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet. Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung auch in Studie C38072/3083.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-7 zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen geographische Region und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-126).

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-127).
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** vor. Sowohl Patienten mit einer Behandlung von ICS + LABA als auch Patienten mit ICS + LABA + OCS zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** wiesen Europäer einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
Hinsichtlich des Merkmals **Geschlecht** wiesen Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Bei Männern lag kein statistisch signifikanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von SoC + Reslizumab.
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ wiesen ebenfalls Schwarzafrikaner oder Afroamerikaner und Patienten anderer Ethnie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.

4.3.1.3.2.17 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des ACQ-7

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des ACQ-7-Scores“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Differenz des LS MW zu Woche 52							
Meta-Analyse	0,3279	0,4070	0,9533	0,5436	0,1877	0,4783	0,3085
Differenz des LS MW über 52 Wochen							
Meta-Analyse	0,0043	0,2175	0,0704	0,5058	0,5400	0,1028	0,0000
Differenz des LS MW zu Studienende							
Meta-Analyse	0,2771	0,4448	0,6773	0,5390	0,0472	0,3311	0,1296

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

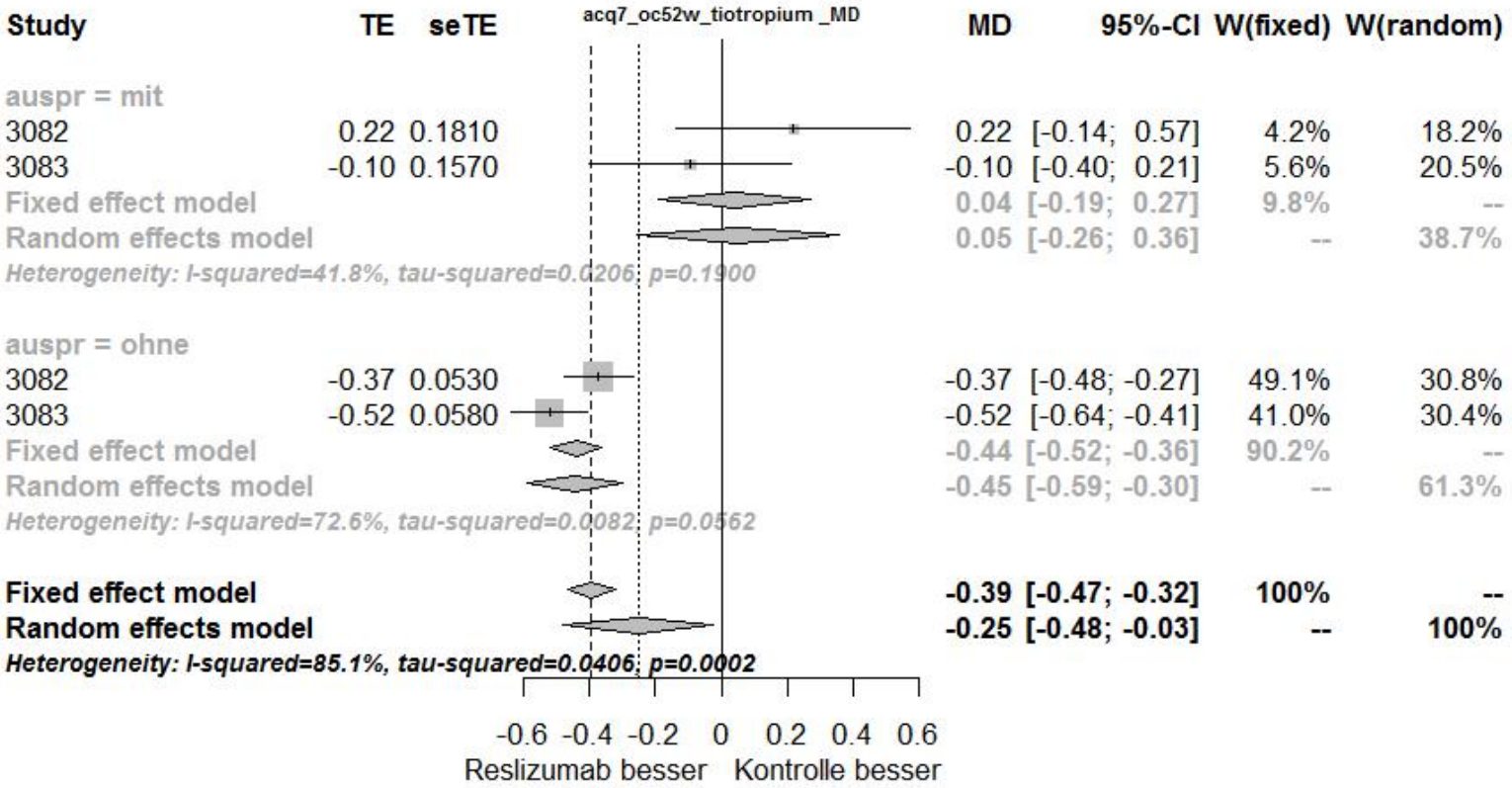


Abbildung 4-129: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

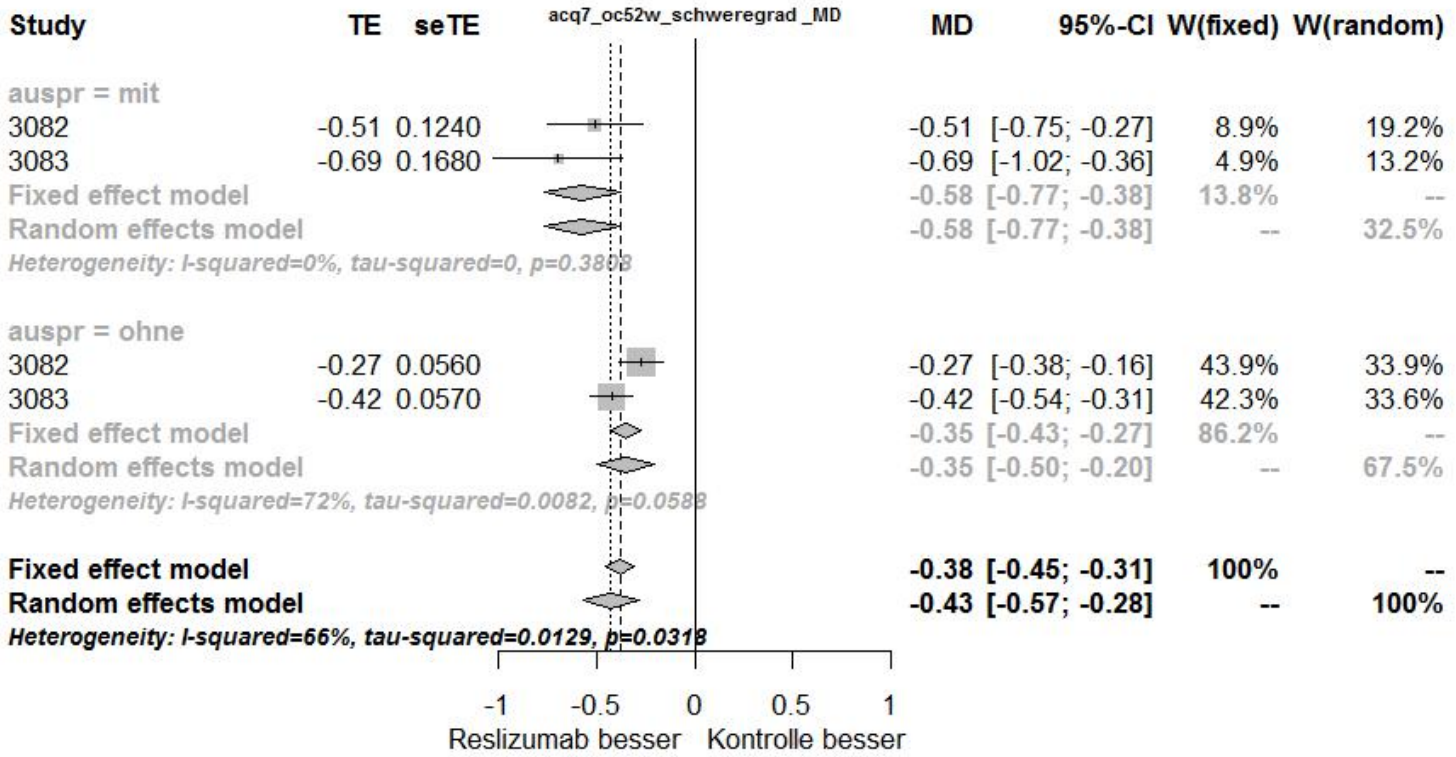


Abbildung 4-130: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

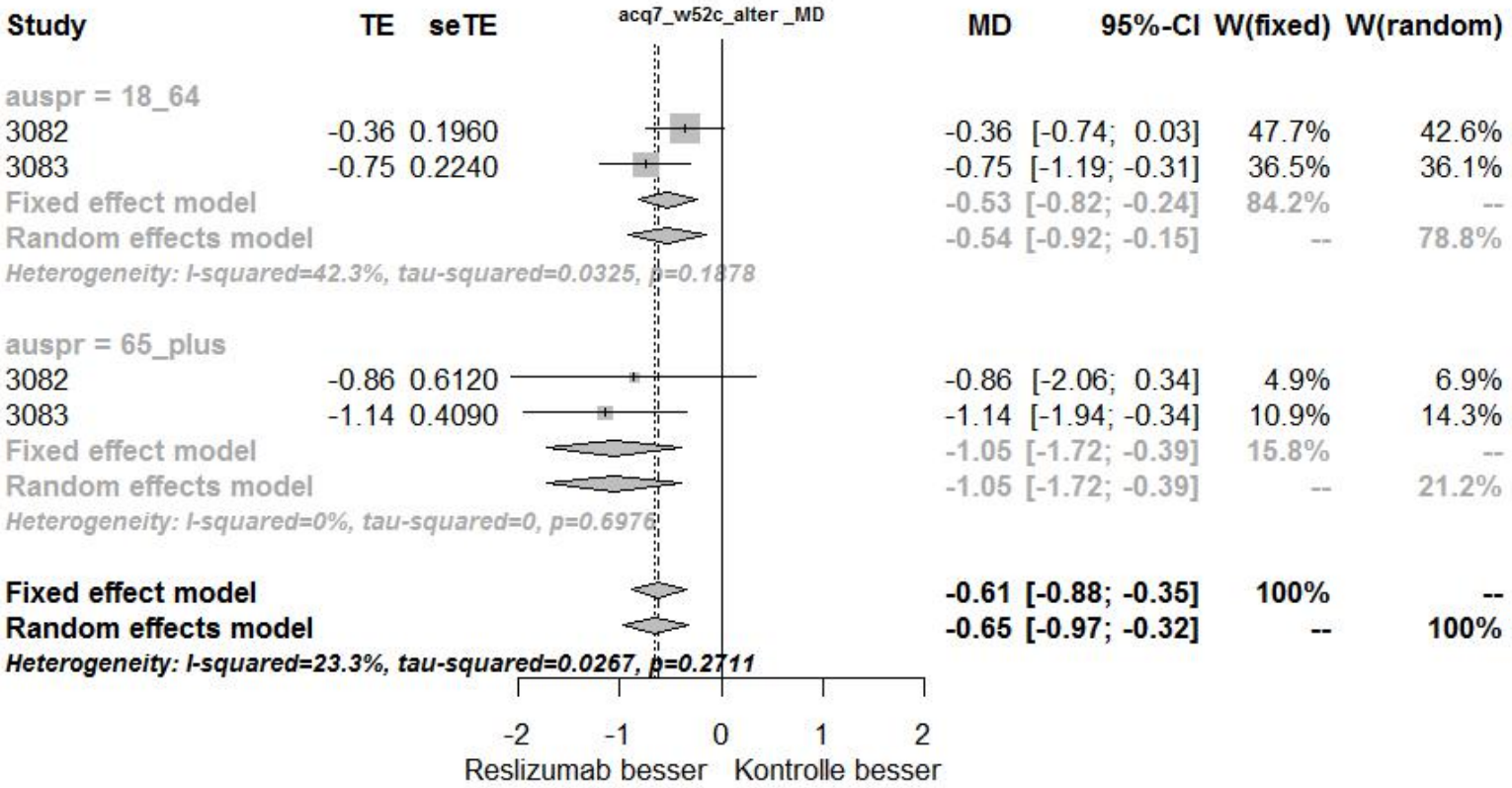


Abbildung 4-131: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

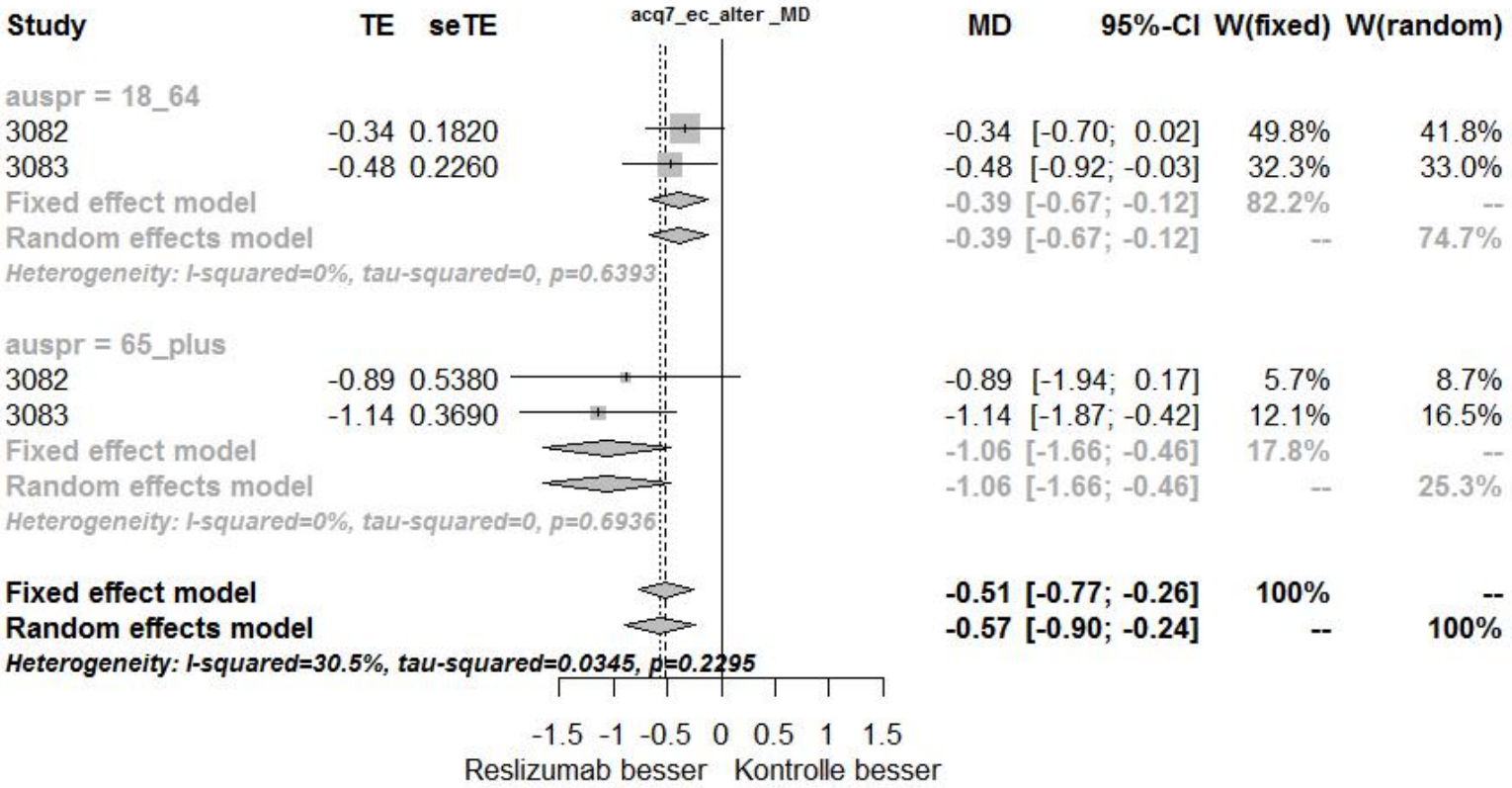


Abbildung 4-132: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

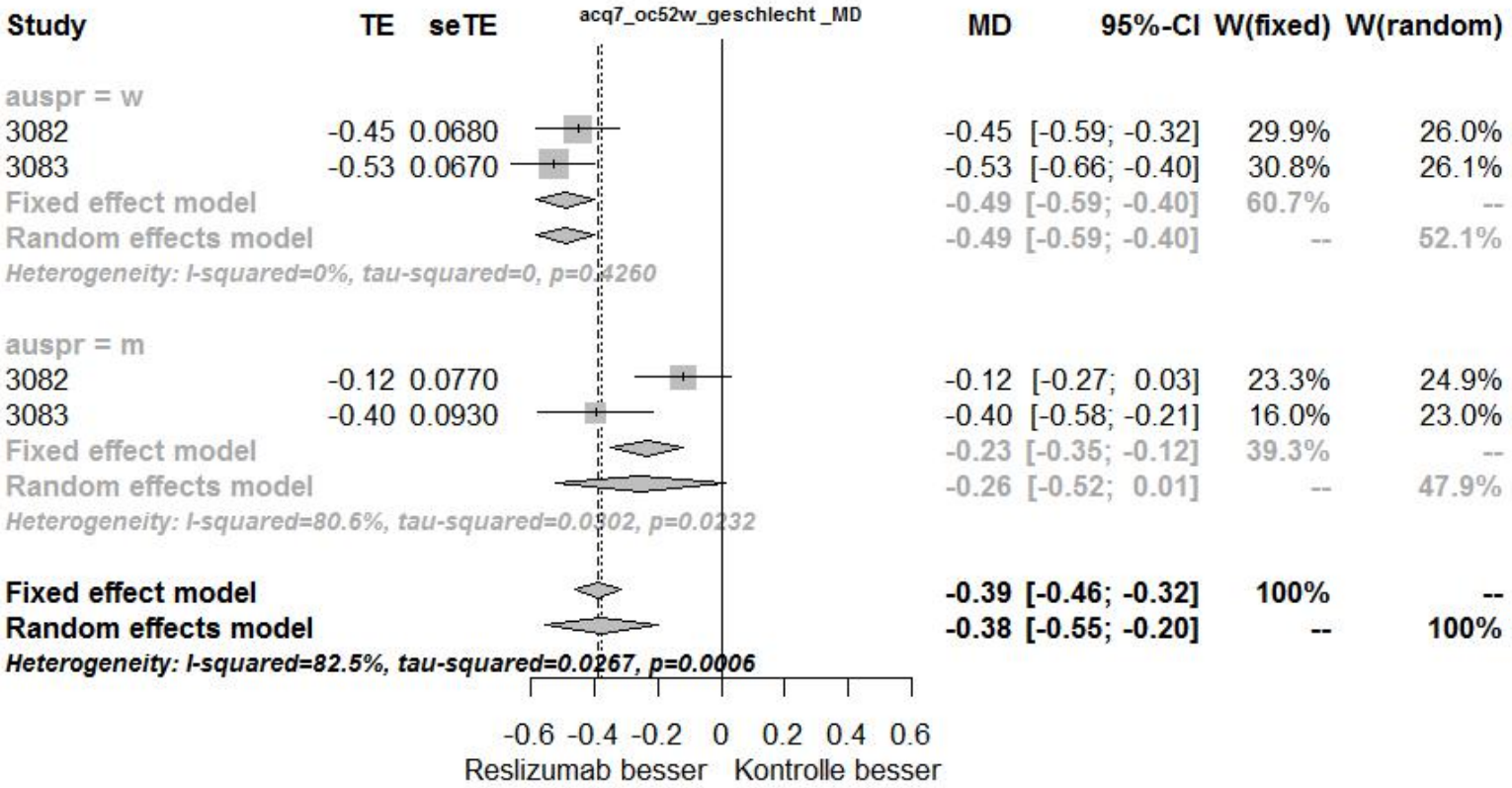


Abbildung 4-133: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

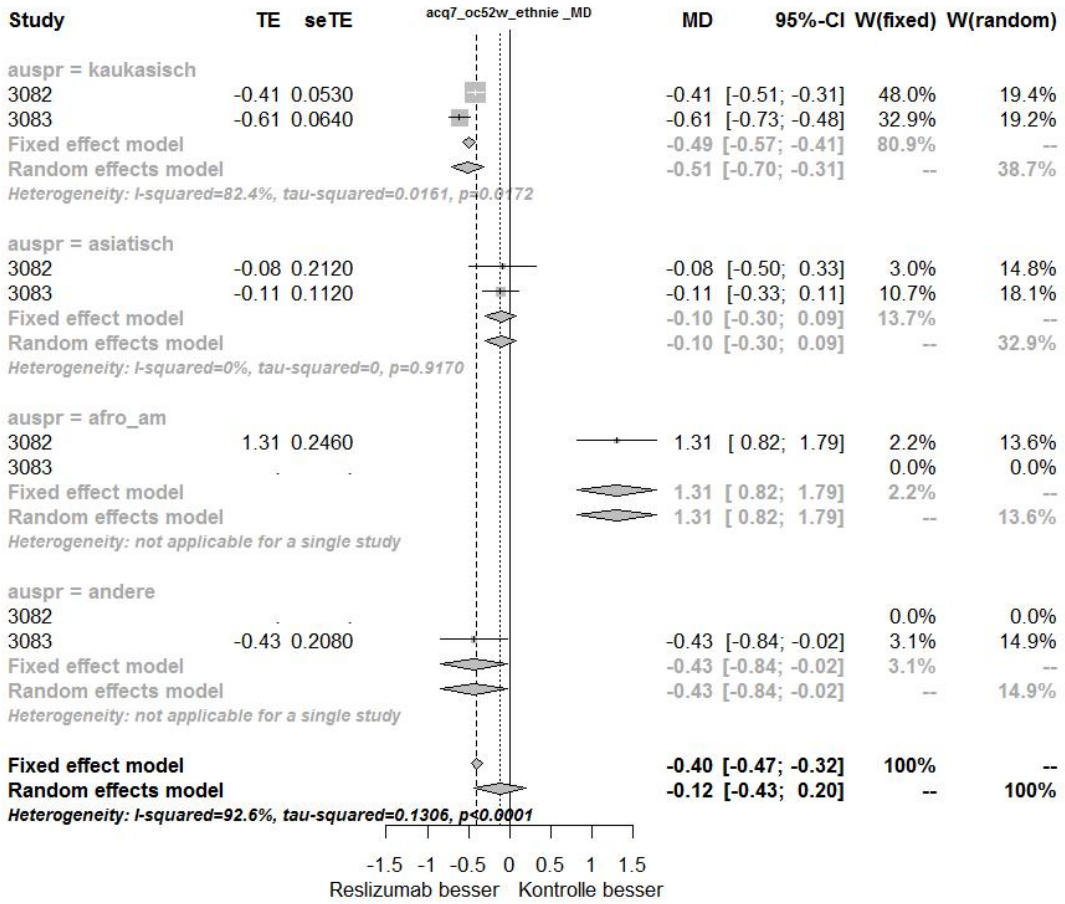


Abbildung 4-134: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

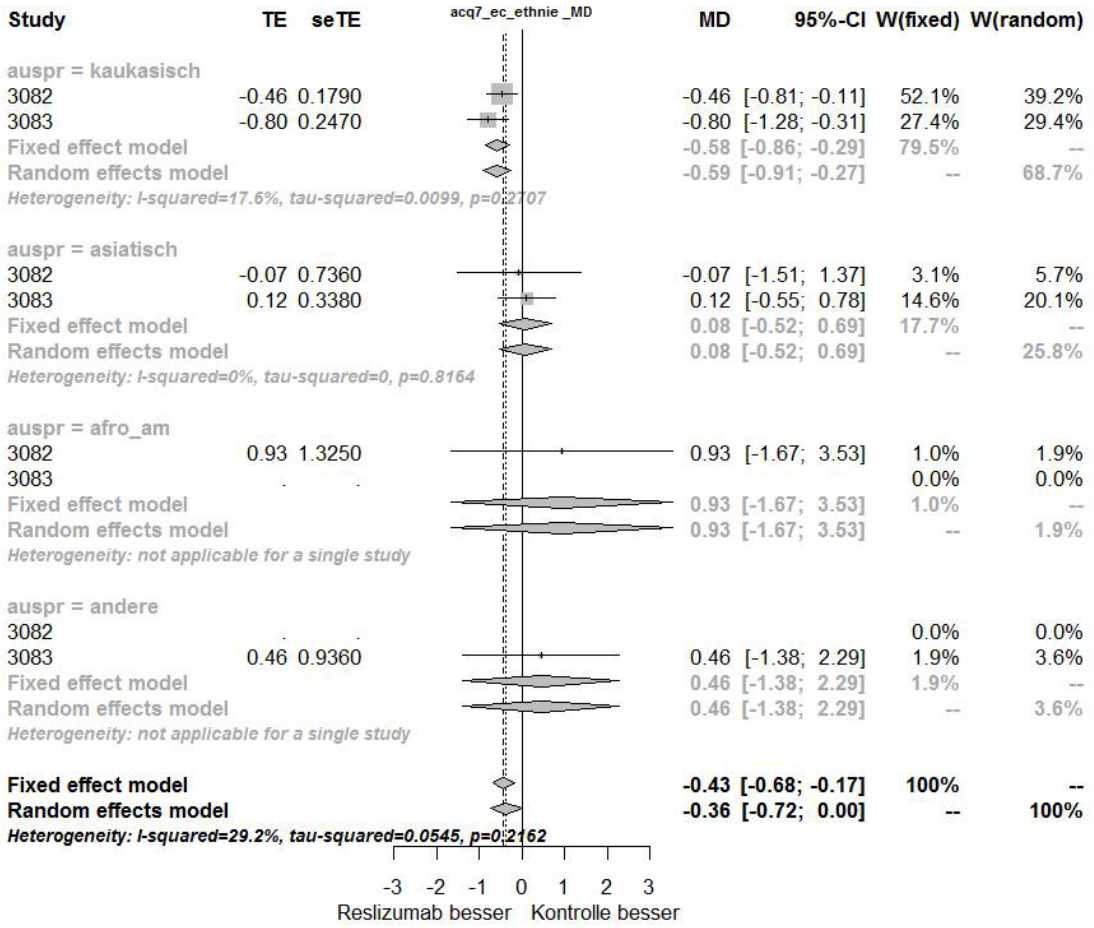


Abbildung 4-135: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-7 zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe Alter beobachtet (Tabelle 4-128).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-7 über 52 Wochen“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-128). Für die beiden Subgruppen Schweregrad der Erkrankung und Geschlecht zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des ACQ-7 zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Alter und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-128).

Patienten mit **Tiotropium**-Anwendung zu Studienbeginn zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-129).
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** vor (Abbildung 4-130). Sowohl Patienten mit einer ICS + LABA-Behandlung als auch Patienten mit ICS + LABA + OCS-Behandlung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch das **Alter** vor (Abbildung 4-131 und Abbildung 4-132). Sowohl 18 – 64-jährige Patienten als auch Patienten ≥ 65 Jahre zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten Männer kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-133). Frauen zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
In Bezug auf die mögliche Effektmodifikation durch die **Ethnie** zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ zeigten Kaukasier und Patienten anderer Ethnie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-134). Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Asiatische Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zu Ungunsten von SoC + Reslizumab. Hierbei fließt lediglich die Studie C38072/3082 in die Bewertung ein, da in Studie C38072/3083 keine Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner teilnahmen. Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch die Ethnie zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Studienende“ zeigten Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-135). Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.

4.3.1.3.2.18 Subgruppen – Einzelstudien: ACQ-7-Responder

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,0108	0,5437	0,1473	0,0888	0,6319	0,2107	0,6899
C38072/3083	0,0922	0,4940	0,8513	0,1205	0,0961	0,2666	0,1350
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,0095	0,5520	0,1759	0,1262	0,6979	0,2237	0,7283
C38072/3083	0,4972	0,6892	0,9786	0,4965	0,3854	0,4219	0,4329
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,0001	0,5411	0,1454	0,0788	0,6812	0,2098	0,7816
C38072/3083	0,3122	0,6331	0,9910	0,1028	0,1748	0,3302	0,3403

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,2084	0,2180	0,2967	0,4359	0,1626	0,0493	0,2565
C38072/3083	0,8249	0,5566	0,6999	0,3355	0,3028	0,4057	0,1868
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,2209	0,2317	0,3082	0,4897	0,2566	0,0514	0,3992
C38072/3083	0,9198	0,6460	0,7956	0,3317	0,3534	0,4391	0,5357
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,1849	0,2184	0,2913	0,5180	0,0960	0,0450	0,3016
C38072/3083	0,9246	0,6231	0,7908	0,6332	0,2942	0,4122	0,7201

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,0624	0,6298	0,0990	0,1808	0,4889	0,0943	0,4983
C38072/3083	0,7027	0,6547	0,6506	0,5793	0,0520	0,9420	0,0096
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,0109	0,6363	0,1252	0,1970	0,5559	0,0999	0,5112
C38072/3083	0,8158	0,7687	0,7810	0,6416	0,2199	0,9544	0,0222
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,0001	0,6270	0,0987	0,2107	0,5131	0,0908	0,5941
C38072/3083	0,8178	0,7440	0,7733	0,6915	0,0294	0,9463	0,5235

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-132: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ACQ-7-Responder“

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0108; RR: 0,0095; ARR: 0,0001			
	Tiotropium Ja	n	5 (6,5)	8 (10,0)
		# Responder	5 (6,5)	4 (5,0)
		OR	0,0909 [0,0038; 2,1781] p = 0,1390	
		RR	0,5455 [0,2718; 1,0945] p = 0,0880	
		ARR	-0,4167 [-0,8112; -0,0222] p = 0,0384	
	Tiotropium Nein	n	62 (81,5)	64 (80,0)
		# Responder	34 (44,7)	48 (60,0)
		OR	**2,4706 [1,1610; 5,2575] p = 0,0189**	
		RR	**1,3676 [1,0477; 1,7854] p = 0,0213**	
		ARR	**0,2016 [0,0385; 0,3647] p = 0,0154**	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: ARR: 0,1849			
	Tiotropium Ja	n	6 (7,8)	8 (10,0)
		# Responder	4 (5,2)	4 (5,0)
		ARR	-0,1667 [-0,6788; 0,3455] p = 0,5236	
	Tiotropium Nein	n	69 (90,7)	72 (90,0)
		# Responder	39 (51,3)	53 (66,2)
		ARR	**0,1709 [0,0158; 0,3260] p = 0,0308**	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0624; RR: 0,0109; ARR: 0,0001			
	Tiotropium Ja	n	6 (7,8)	8 (10,0)
		# Responder	6 (7,8)	4 (5,0)
		OR	0,0769 [0,0033; 1,8120] p = 0,1116	
		RR	0,5385 [0,2715; 1,0681] p = 0,0765	
		ARR	**-0,4286 [-0,8069; -0,0503] p = 0,0264**	
	Tiotropium Nein	n	69 (90,7)	72 (90,0)
		# Responder	38 (50,0)	54 (67,5)
		OR	**2,4474 [1,1986; 4,9971] p = 0,0140**	
		RR	**1,3618 [1,0591; 1,7511] p = 0,0161**	
		ARR	**0,1993 [0,0451; 0,3535] p = 0,0113**	
C38072/3083				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0922			
	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	4 (6,7)
		# Responder	3 (4,3)	4 (6,7)
		OR	9,0000 [0,3400; 238,224] p = 0,1886	
	Tiotropium Nein	n	53 (76,8)	46 (77,9)
		# Responder	28 (40,5)	40 (67,7)
		OR	**5,9524 [2,1604; 16,4001] p = 0,0006**	
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3082				

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1473; RR: 0,1759; ARR: 0,1454			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	22 (28,9)	11 (13,7)
		# Responder	14 (18,4)	6 (7,5)
		OR	0,6857 [0,1575; 2,9847] p = 0,6151	
		RR	0,8571 [0,4587; 1,6016] p = 0,6289	
		ARR	-0,0909 [-0,4473; 0,2655] p = 0,6171	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	45 (59,2)	61 (76,2)
		# Responder	25 (32,8)	46 (57,5)
		OR	**2,4533 [1,0721; 5,6143] p = 0,0336**	
		RR	**1,3574 [1,0075; 1,8287] p = 0,0445**	
		ARR	**0,1985 [0,0176; 0,3795] p = 0,0315**	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0990; RR: 0,1252; ARR: 0,0987			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	25 (32,8)	13 (16,2)
		# Responder	16 (21,0)	7 (8,7)
		OR	0,6563 [0,1680; 2,5629] p = 0,5445	
		RR	0,8413 [0,4697; 1,5070] p = 0,5613	
		ARR	-0,1015 [-0,4315; 0,2284] p = 0,5464	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Responder	28 (36,8)	51 (63,7)
		OR	**2,5045 [1,1344; 5,5293] p = 0,0231**	
		RR	**1,3593 [1,0274; 1,7984] p = 0,0316**	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	**0,2012 [0,0299; 0,3725] p = 0,0214**	
Geographische Region				
C38072/3082				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0888; RR: 0,1262; ARR: 0,0788			
	USA	n	7 (9,2)	13 (16,2)
		# Responder	2 (2,6)	10 (12,5)
		OR	8,3333 [1,0343; 67,1442] p = 0,0464	
		RR	2,6923 [0,8040; 9,0158] p = 0,1082	
		ARR	**0,4835 [0,0780; 0,8890] p = 0,0194**	
	Europa	n	37 (48,6)	31 (38,7)
		# Responder	19 (25,0)	22 (27,5)
		OR	2,3158 [0,8447; 6,3487] p = 0,1027	
		RR	1,3820 [0,9394; 2,0332] p = 0,1005	
		ARR	0,1962 [-0,0307; 0,4230] p = 0,0901	
	Andere	Andere gesamt	23 (30,2)	28 (35,0)
		# Responder	18 (23,6)	20 (25,0)
		OR	0,6944 [0,1919; 2,5129] p = 0,5784	
		RR	0,9127 [0,6639; 1,2547] p = 0,5737	
		ARR	-0,0683 [-0,3058; 0,1692] p = 0,5729	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1808; RR: 0,1970			
	USA	n	11 (14,4)	14 (17,5)

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		# Responder	4 (5,2)	10 (12,5)
		OR	4,3750 [0,8078; 23,6938] p = 0,0868	
		RR	1,9643 [0,8403; 4,5915] p = 0,1191	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Responder	20 (26,3)	24 (30,0)
		OR	2,2800 [0,8654; 6,0071] p = 0,0954	
		RR	1,3765 [0,9460; 2,0028] p = 0,0949	
	Andere	n	25 (32,8)	32 (40,0)
		# Responder	20 (26,3)	24 (30,0)
		OR	0,7500 [0,2116; 2,6578] p = 0,6558	
		RR	0,9375 [0,7085; 1,2405] p = 0,6515	
C38072/3083				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1205; ARR: 0,1028			
	USA	n	2 (2,8)	2 (3,3)
		# Responder	1 (1,4)	2 (3,3)
		OR	5,0000 [0,1133; 220,637] p = 0,4049	
		ARR	0,3333 [-0,3723; 1,0390] p = 0,3545	
	Europa	n	41 (59,4)	35 (59,3)
		# Responder	21 (30,4)	32 (54,2)
		OR	**10,1587 [2,6800; 38,5073] p = 0,0006**	
		ARR	**0,4021 [0,2232; 0,5810] p = 0,0000**	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Andere	n	16 (23,1)	13 (22,0)
		# Responder	9 (13,0)	10 (16,9)
		OR	2,5926 [0,5106; 13,1651] p = 0,2505	
		ARR	0,2067 [-0,1273; 0,5407] p = 0,2250	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Alter				
C38072/3082				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1626; ARR: 0,0960			
	18 – 64 Jahre	n	71 (93,4)	75 (93,7)
		# Responder	42 (55,2)	53 (66,2)
		OR	1,6634 [0,8374; 3,3042] p = 0,1462	
		ARR	0,1151 [-0,0388; 0,2690] p = 0,1427	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	5 (6,2)
		# Responder	1 (1,3)	4 (5,0)
		OR	12,0000 [0,5141; 280,105] p = 0,1221	
		ARR	0,5500 [-0,0005; 1,1005] p = 0,0502	
C38072/3083				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0961; ARR: 0,1748			
	18 – 64 Jahre	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Responder	29 (42,0)	39 (66,1)
		OR	**5,6034 [2,0360; 15,4214] p = 0,0008**	
		ARR	**0,3296 [0,1636; 0,4956] p = 0,0001**	
	≥ 65 Jahre	n	5 (7,2)	5 (8,4)
		# Responder	2 (2,8)	5 (8,4)
		OR	15,4000 [0,5573; 425,553] p = 0,1064	
		ARR	**0,5000 [0,0478; 0,9522] p = 0,0302**	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0520; ARR: 0,0294			
	18 – 64 Jahre	n	62 (89,8)	54 (91,5)
		# Responder	35 (50,7)	44 (74,5)
		OR	**3,3943 [1,4499; 7,9462] p = 0,0049**	
		ARR	**0,2503 [0,0892; 0,4114] p = 0,0023**	
	≥ 65 Jahre	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Responder	2 (2,8)	5 (8,4)
		OR	19,8000 [0,7435; 527,292] p = 0,0746	
		ARR	**0,5595 [0,1413; 0,9777] p = 0,0087**	
Geschlecht				
C38072/3082				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0493; RR: 0,0514; ARR: 0,0450			
	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Responder	25 (32,8)	33 (41,2)
		OR	**3,3733 [1,3316; 8,5454] p = 0,0103**	
		RR	**1,5086 [1,1021; 2,0650] p = 0,0103**	
		ARR	**0,2649 [0,0768; 0,4530] p = 0,0058**	
	Männlich	n	27 (35,5)	38 (47,5)
		# Responder	18 (23,6)	24 (30,0)
		OR	0,8571 [0,3040: 2,4170] p = 0,7707	
		RR	0,9474 [0,6605; 1,3589] p = 0,7689	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	-0,0351 [-0,2699; 0,1997] p = 0,7696	
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0943; RR: 0,0999; ARR: 0,0908			
	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Responder	26 (34,2)	33 (41,2)
		OR	**3,1026 [1,2236; 7,8666] p = 0,0171**	
		RR	**1,4505 [1,0699; 1,9667] p = 0,0166**	
		ARR	**0,2440 [0,0562; 0,4318] p = 0,0109**	
	Männlich	n	27 (35,5)	38 (47,5)
		# Responder	18 (23,6)	25 (31,2)
		OR	0,9615 [0,3386; 2,7307] p = 0,9413	
		RR	0,9868 [0,6942; 1,4028] p = 0,9412	
		ARR	-0,0088 [-0,2419; 0,2244) p = 0,9412	
Ethnie				
C38072/3083				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1350			
	Kaukasier	n	47 (68,1)	38 (64,4)
		# Responder	24 (34,7)	35 (59,3)
		OR	**11,1806 [3,0153; 41,4574] p = 0,0003**	
	Asiaten	n	10 (14,4)	6 (10,1)
		# Responder	6 (8,6)	6 (10,1)
		OR	9,0000 [0,3984; 203,312] p = 0,1672	

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Andere*	n	2 (2,8)	6 (10,1)
		# Responder	1 (1,4)	3 (5,0)
		OR	1,0000 [0,0407; 24,5489] p = 1,0000	
C38072/3083				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1868			
	Kaukasier	n	53 (76,8)	45 (76,2)
		# Responder	29 (42,0)	34 (57,6)
		OR	**2,5580 [1,0730; 6,0982] p = 0,0341**	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)
		# Responder	8 (11,5)	7 (11,8)
		OR	7,9412 [0,3641; 173,199] p = 0,1876	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Responder	1 (1,4)	3 (5,0)
		OR	2,0000 [0,1117; 35,8086] p = 0,6377	
C38072/3083				
ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0096; RR: 0,0222			
	Kaukasier	n	53 (76,8)	45 (76,2)
		# Responder	27 (39,1)	39 (66,1)
		OR	**6,2593 [2,2700; 17,2595] p = 0,0004**	
		RR	**1,7012 [1,2755; 2,2690] p = 0,0003**	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)

Subgruppenergebnisse ACQ-7-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		# Responder	8 (11,5)	7 (11,8)
		OR	7,9412 [0,3641; 173,199] p = 0,1876	
		RR	1,4338 [0,9289; 2,2133] p = 0,1038	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Responder	2 (2,8)	3 (5,0)
		OR	0,5000 [0,0279; 8,9522] p = 0,6377	
		RR	0,7500 [0,2419; 2,3255] p = 0,6183	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

ACQ = Asthma Control Questionnaire, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, , OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, NBB = Nicht berechenbar, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“** wurde für die beiden Subgruppen Schweregrad der Erkrankung und geographische Region, ein Beleg für eine Effektmodifikation wurde für die Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-129). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region, Alter und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“** wurde für die drei Subgruppen Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-129). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“** wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-129). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Alter in Studie C38072/3083 beobachtet.

Hinsichtlich der **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Gruppe der Patienten ohne Tiotropium-Anwendung zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich des **Schweregrades der Erkrankung** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Gruppe der Patienten mit einer ICS + LABA Behandlung zugunsten von SoC + Reslizumab.
In Bezug auf die **geographische Region** der Studienzentren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab bei US-Amerikanern (nur Effektmaß ARR) in Studie C38072/3082. Bei der für Deutschland relevanten Population der Europäer lag ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab in Studie C38072/3083vor.
In Bezug auf eine mögliche Effektmodifikation durch das **Alter** zeigte sich kein klares Ergebnis. In Studie C38072/3082 lag weder bei 18 – 64-Jährigen noch bei ≥ 65-Jährigen ein statistisch signifikanten Ergebnis vor. Hingegen in Studie C38072/3083 war in beiden Subgruppenmerkmalen ein statistisch signifikanter und gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab zu sehen.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** der Studienteilnehmer zeigten Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** lag bei der für Deutschland relevanten Population der Kaukasier ein signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor.

Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** zeigte sich in beiden Subgruppen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von

SoC + Reslizumab. Der Effekt war jedoch in der Gruppe der Patienten ohne Tiotropium-Anwendung statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab.
In Bezug auf eine mögliche Effektmodifikation durch die **geographische Region** der Studienzentren zeigte sich in allen drei Subgruppen (USA, Europa, andere Länder) ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Die für Deutschland relevante Population der Europäer zeigte einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Alter** der Patienten zeigte sich in beiden Subgruppen (18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahren) ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Der Effekt war in der Gruppe der 18 – 64-Jährigen statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab höher. Bei den Patienten ≥ 65 Jahren zeigte das Effektmaß ARR einen statistisch signifikanten Vorteil von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** der Patienten zeigten Kaukasier und Asiaten einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Die für Deutschland relevante Population der Kaukasier zeigte einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“** wurde für die Subgruppe Alter und ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-132).

Für das **Alter** der Patienten zeigte sich in beiden Subgruppen (18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahren) ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Der Effekt war in der Gruppe der 18 – 64-Jährigen statistisch signifikant zugunsten von SoC + Reslizumab. Bei den Patienten ≥ 65 Jahren zeigte das Effektmaß ARR einen statistisch signifikanten Vorteil von SoC + Reslizumab.
In Bezug auf eine mögliche Effektmodifikation durch die **Ethnie** der Patienten zeigten Kaukasier und Asiaten einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Kaukasische Patienten spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider und es konnte ein signifikanter Vorteil einer Reslizumab-Zusatztherapie gezeigt werden.

4.3.1.3.2.19 Subgruppen – Meta-Analyse: ACQ-7-Responder

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,5508	0,9324	0,4451	0,2073	0,5641	0,9962	0,7896
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,5072	0,7414	0,3609	0,1360	0,4396	0,8332	0,8532

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,3476	0,5158	0,3677	0,5302	0,1434	0,5856	0,4959
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,4113	0,4257	0,4322	0,3414	0,1308	0,6650	0,6529

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,4838	0,7984	0,4773	0,1933	0,2824	0,3950	0,5269
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,4310	0,7467	0,3553	0,0432	0,2243	0,4399	0,5101

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

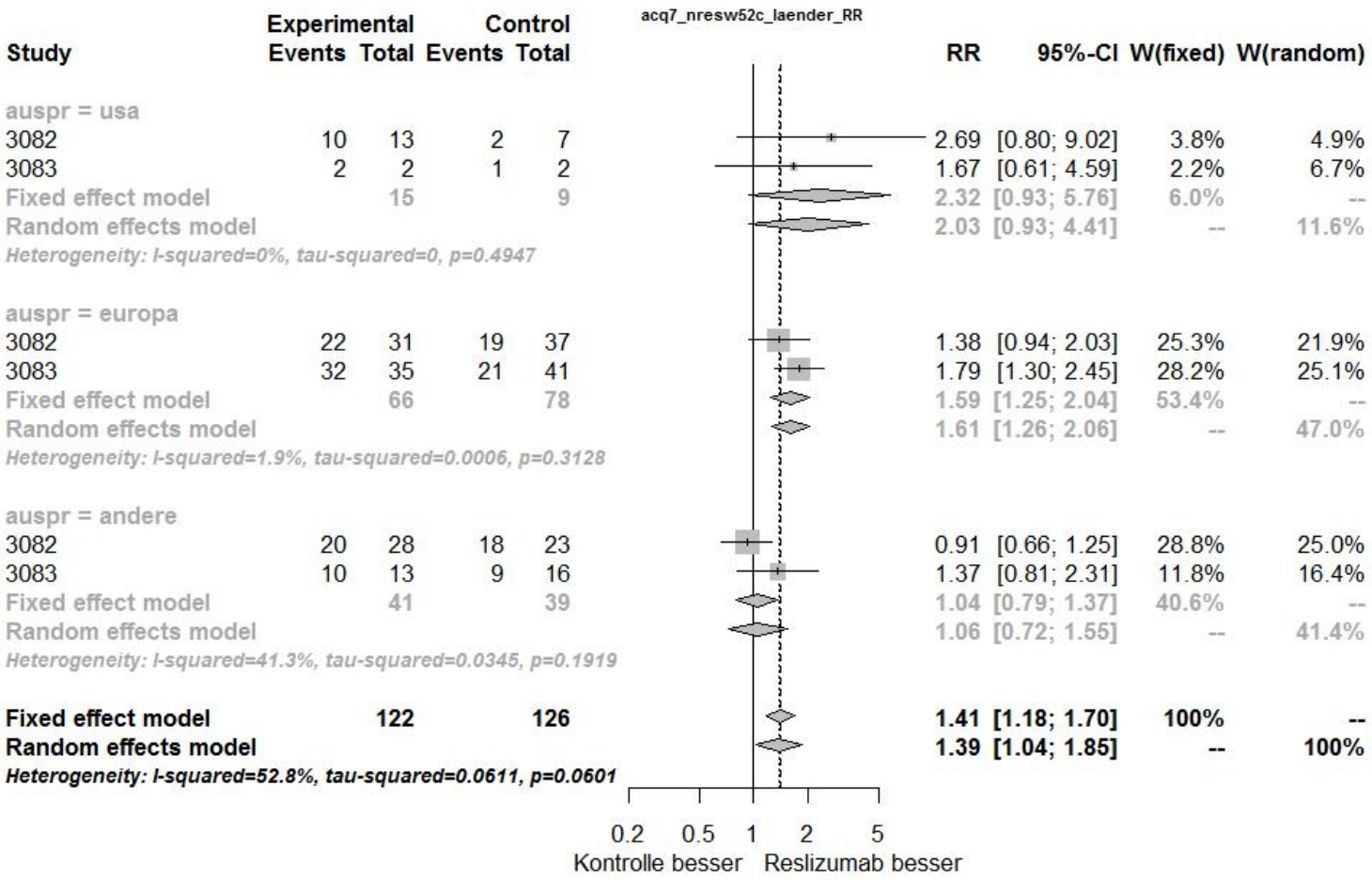


Abbildung 4-136: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

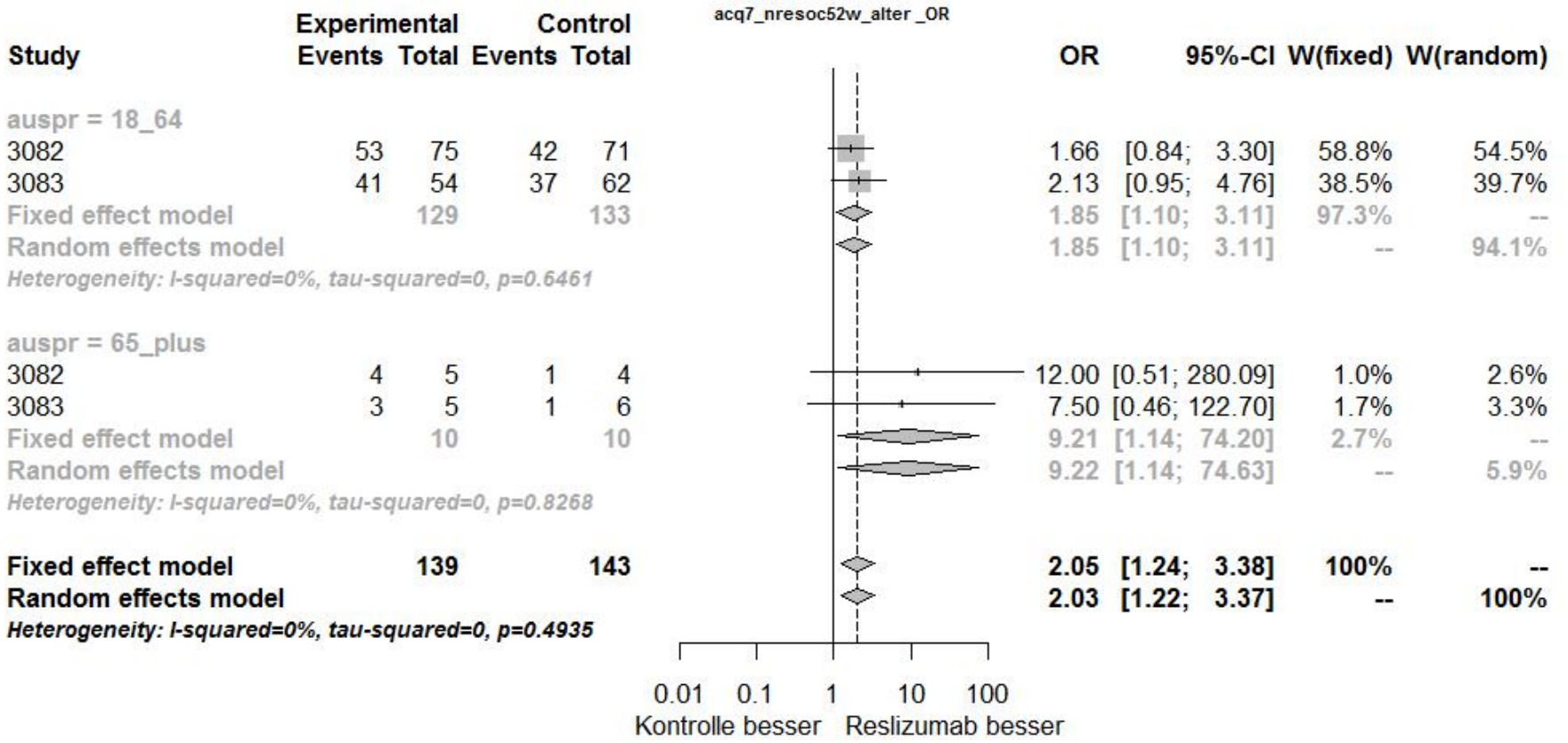


Abbildung 4-137: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

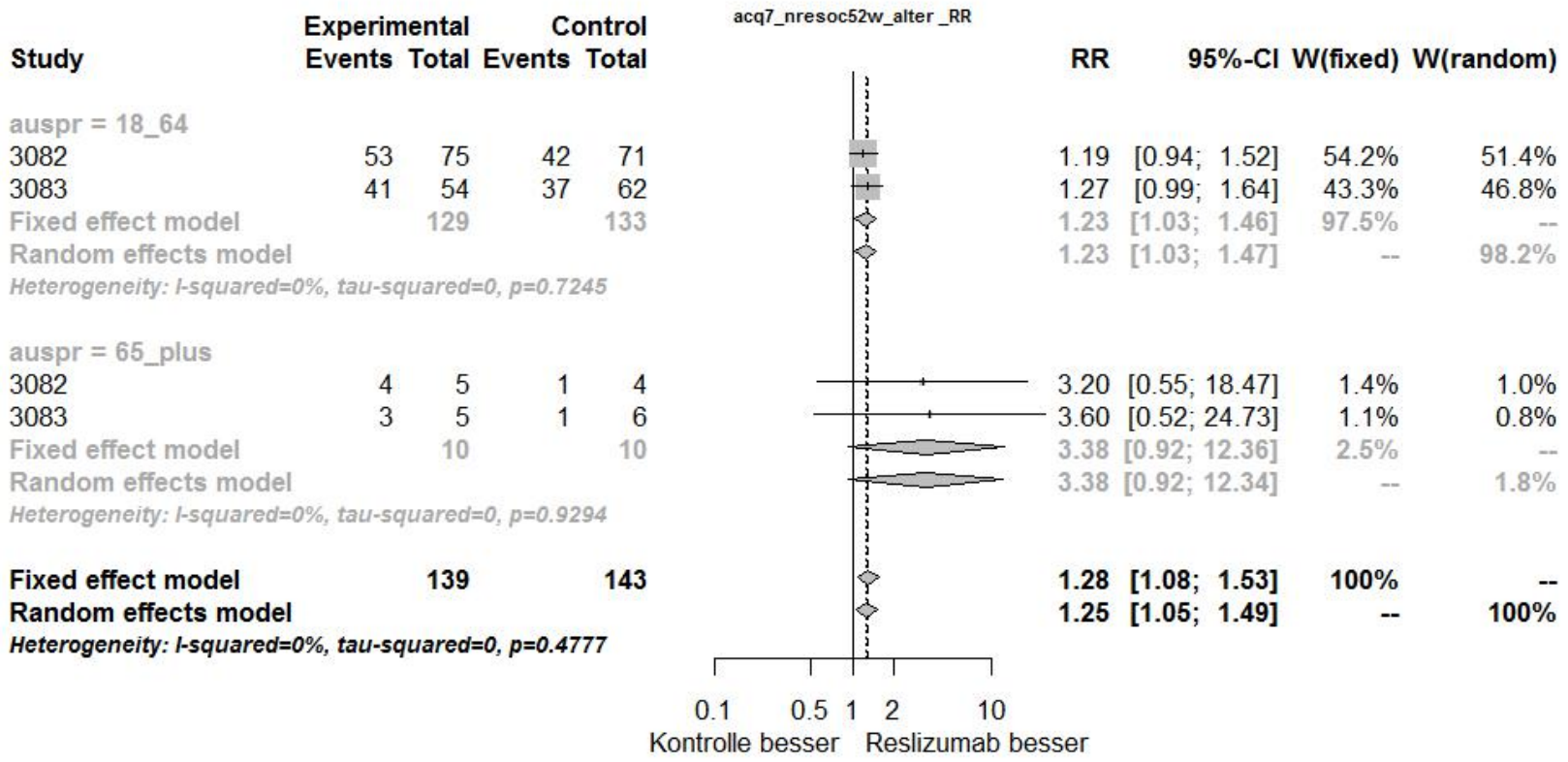


Abbildung 4-138: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

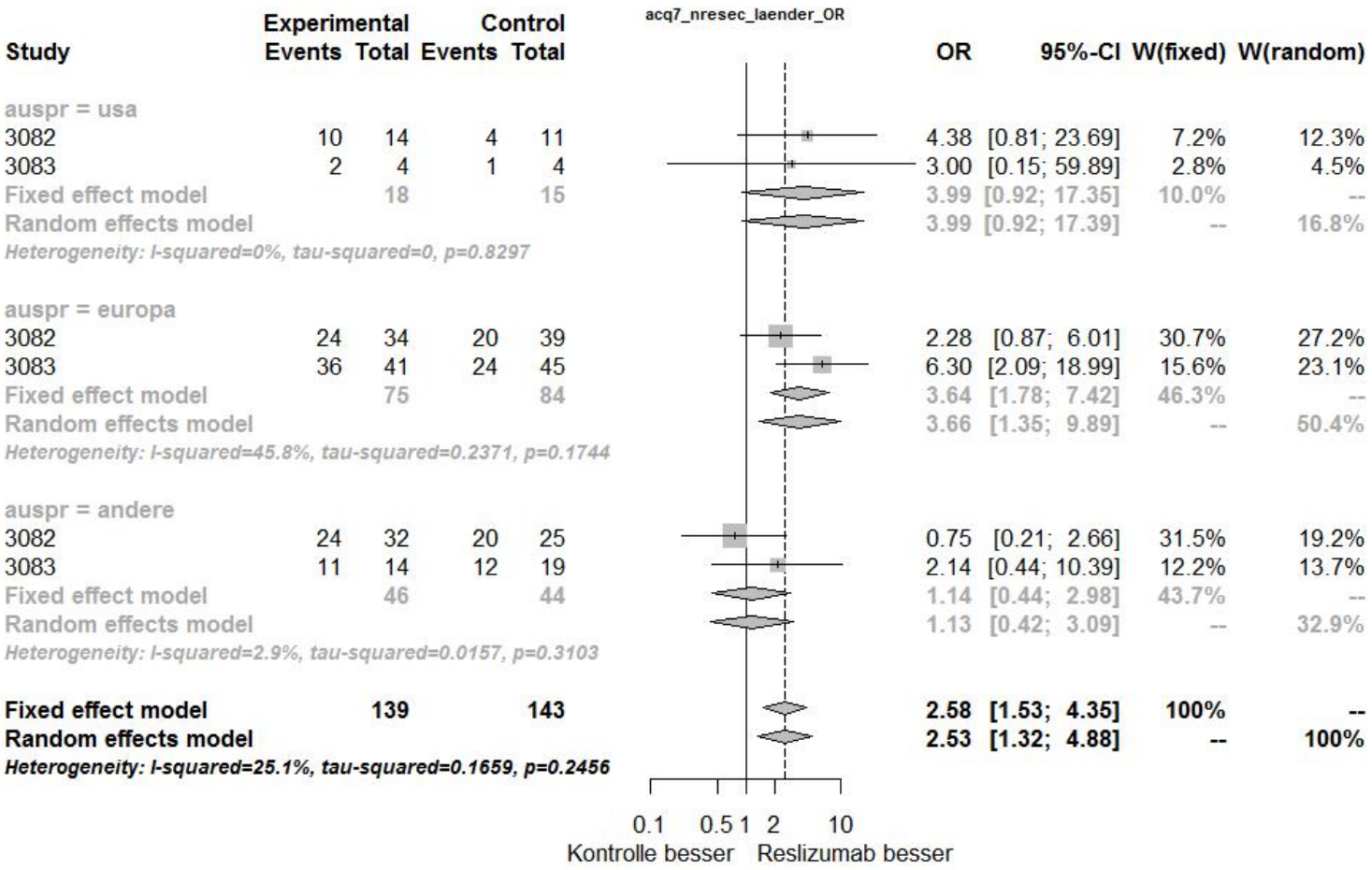


Abbildung 4-139: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

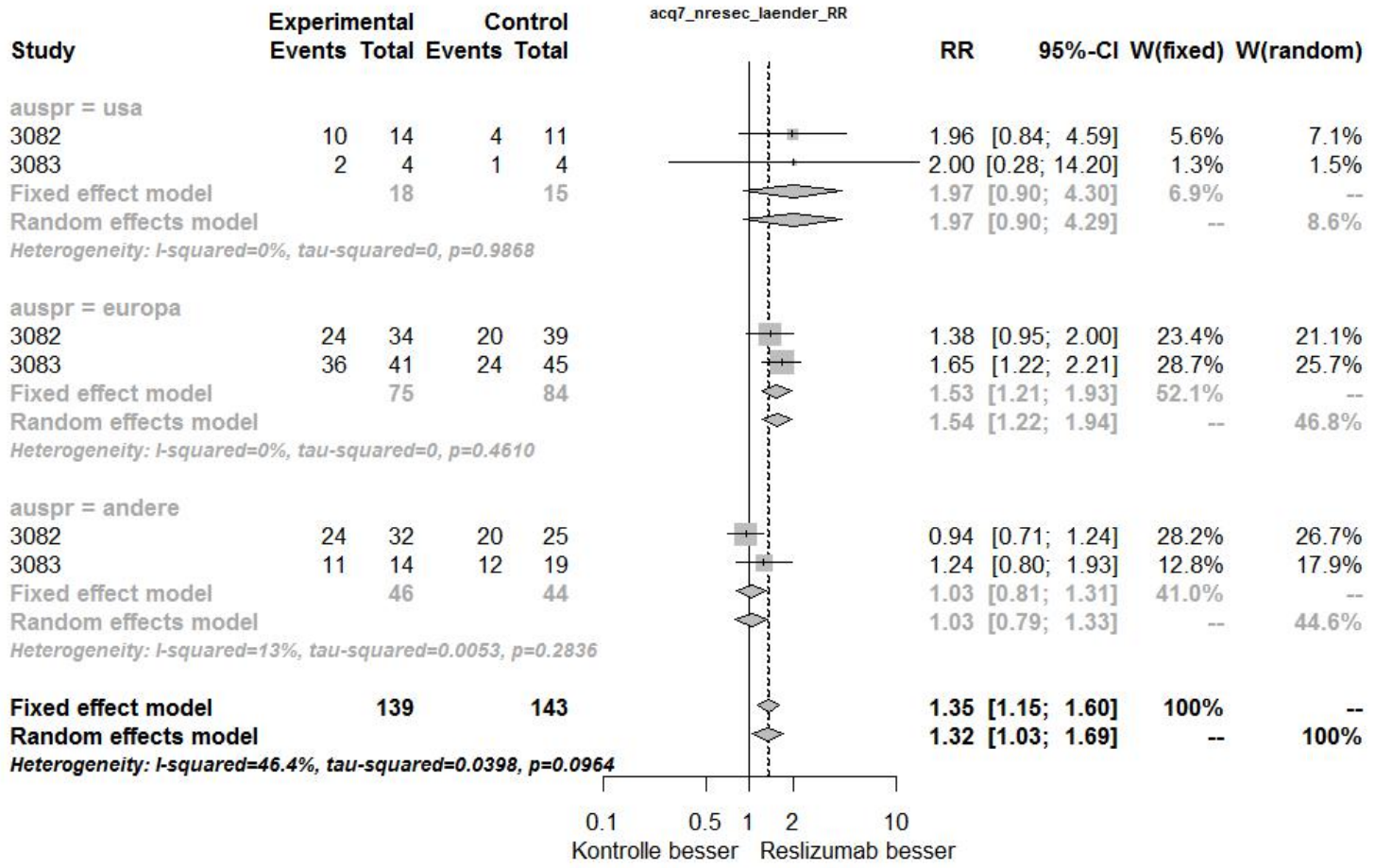


Abbildung 4-140: Meta-Analyse der Subgruppe „Geographische Region“ für den Endpunkt „ACQ-7-Responder von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Es wurde kein Zusatznutzen für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder zu Woche 52“** auf meta-analytischer Ebene abgeleitet. Es wurde daher auf eine detaillierte Beschreibung einer Effektmodifikation verzichtet. Es zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen für die Subgruppe geographische Region (Tabelle 4-133).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder über 52 Wochen“** wurde für die Subgruppe Alter beobachtet (Tabelle 4-134).

Es wurde kein Zusatznutzen für den Endpunkt **„ACQ-7-Responder zu Studienende“** auf meta-analytischer Ebene abgeleitet. Es wurde daher auf eine detaillierte Beschreibung einer Effektmodifikation verzichtet. Es zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen für die Subgruppe geographische Region (Tabelle 4-135).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch das **Alter** vor (Abbildung 4-137 und Abbildung 4-138). Sowohl Patienten im Alter von 18 – 64 Jahren als auch Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.20 Subgruppen – Einzelstudien: Veränderung des AQLQ

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
LS MW-Differenz zu Woche 52							
C38072/3082	0,6965	0,1819	0,9174	0,8233	0,3081	0,6623	0,3989
C38072/3083	0,3091	0,4075	0,1531	0,3119	0,9403	0,3025	0,3651
LS MW-Differenz über 52 Wochen							
C38072/3082	0,7062	0,1556	0,7676	0,9821	0,2095	0,7226	0,0991
C38072/3083	0,0237	0,1314	0,0119	0,0283	0,9907	0,1042	0,0357
LS MW-Differenz zu Studienende							
C38072/3082	0,6725	0,1907	0,7247	0,8834	0,2965	0,3898	0,3892
C38072/3083	0,6400	0,4333	0,2026	0,2264	0,6135	0,3606	0,1050

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-137: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores“

Subgruppenergebnisse – Veränderung des AQLQ-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3083				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0237			
	Tiotropium Ja	n	6	5
		LS MW (SE)	1,307 (0,215)	0,940 (0,244)
		LS MW-Differenz	-0,368 [-1,031; 0,296] p = 0,2668	
	Tiotropium Nein	n	60	51
		LS MW (SE)	0,695 (0,081)	1,202 (0,087)
		LS MW-Differenz	**0,507 [0,272; 0,741] p < 0,0001**	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
C38072/3082				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,1819			
	LTRA oder Chromone Ja	n	26	26
		LS MW (SE)	1,000 (0,247)	0,971 (0,252)
		LS MW-Differenz	-0,029 [-0,738; 0,681] p = 0,9354	
	LTRA oder Chromone Nein	n	41	47
		LS MW (SE)	0,762 (0,181)	1,299 (0,169)
		LS MW-Differenz	**0,537 [0,045; 1,029] p = 0,0329**	
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,1556			
	LTRA oder	n	27	27

Subgruppenergebnisse – Veränderung des AQLQ-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Chromone Ja	LS MW (SE)	0,934 (0,134)	1,080 (0,138)
		LS MW-Differenz	0,146 [-0,234; 0,526] p = 0,4489	
	LTRA oder Chromone Nein	n	44	50
		LS MW (SE)	0,738 (0,101)	1,217 (0,095)
		LS MW-Differenz	**0,479 [0,206; 0,752] p = 0,0007**	
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,1907			
	LTRA oder Chromonen Ja	n	27	27
		LS MW (SE)	0,993 (0,238)	0,956 (0,243)
		LS MW-Differenz	-0,038 [-0,720; 0,645] p = 0,9125	
	LTRA oder Chromonen Nein	n	44	50
		LS MW (SE)	0,753 (0,177)	1,256 (0,166)
		LS MW-Differenz	**0,504 [0,022; 0,985] p = 0,0408**	
C38072/3083				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,1314			
	LTRA oder Chromonen Ja	n	21	17
		LS MW (SE)	1,181 (0,133)	1,365 (0,154)
		LS MW-Differenz	0,184 [-0,220; 0,588] p = 0,3686	
	LTRA oder Chromonen Nein	n	45	39
		LS MW (SE)	0,557 (0,091)	1,107 (0,095)
		LS MW-Differenz	**0,551 [0,291; 0,810] p < 0,0001**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung des AQLQ-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3083				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,1531			
	ICS + LABA + OCS	n	7	9
		LS MW (SE)	0,422 (0,485)	1,719 (0,396)
		LS MW-Differenz	1,297 [-0,055; 2,649] p = 0,0586	
	ICS + LABA	n	52	41
		LS MW (SE)	0,727 (0,132)	1,219 (0,151)
		LS MW-Differenz	**0,492 [0,093; 0,890] p = 0,0161**	
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0119			
	ICS + LABA + OCS	n	7	10
		LS MW (SE)	0,395 (0,262)	1,547 (0,201)
		LS MW-Differenz	**1,152 [0,487; 1,818] p = 0,0011**	
	ICS + LABA	n	59	46
		LS MW (SE)	0,793 (0,079)	1,094 (0,090)
		LS MW-Differenz	**0,301 [0,065; 0,538] p = 0,0128**	
Geographische Region				
C38072/3083				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0283			
	USA	n	4	3
		LS MW (SE)	0,082 (0,337)	0,504 (0,360)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des AQLQ-Scores				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	0,422 [-0,644; 1,489] p = 0,4075	
	Europa	n	44	39
		LS MW (SE)	0,699 (0,092)	1,313 (0,098)
		LS MW-Differenz	**0,614 [0,349; 0,879] p < 0,0001**	
	Andere	n	18	14
		LS MW (SE)	1,004 (0,145)	0,938 (0,160)
		LS MW-Differenz	-0,066 [-0,494; 0,362] p = 0,7602	
Geschlecht				
C38072/3083				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,1042			
	Weiblich	n	42	37
		LS MW (SE)	0,664 (0,090)	1,222 (0,095)
		LS MW-Differenz	**0,558 [0,300; 0,816] p < 0,0001**	
	Männlich	n	24	19
		LS MW (SE)	0,917 (0,140)	1,088 (0,160)
		LS MW-Differenz	0,171 [-0,250; 0,592] p = 0,4225	
Ethnie				
C38072/3082				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0991			
	Kaukasier	n	63	67
		LS MW (SE)	0,780 (0,085)	1,191 (0,083)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des AQLQ-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	**0,411 [0,177; 0,645] p = 0,0006**	
	Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner	n	4	3
		LS MW (SE)	0,739 (0,283)	0,035 (0,313)
		LS MW-Differenz	-0,704 [-1,590; 0,182] p = 0,1124	
	Asiaten	n	4	7
		LS MW (SE)	1,388 (0,336)	1,561 (0,291)
		LS MW-Differenz	0,173 [-0,742; 1,087] p = 0,7014	
C38072/3083				
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0357			
	Kaukasier	n	52	43
		LS MW (SE)	0,679 (0,086)	1,258 (0,095)
		LS MW-Differenz	**0,579 [0,326; 0,831] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	11	7
		LS MW (SE)	1,018 (0,169)	1,242 (0,211)
		LS MW-Differenz	0,224 [-0,319; 0,767] p = 0,4111	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	1,170 (0,414)	0,587 (0,258)
		LS MW-Differenz	-0,582 [-1,592; 0,427] p = 0,2450	
Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,1050			
	Kaukasier	n	52	43
		LS MW (SE)	0,603 (0,141)	1,283 (0,155)

Subgruppenergebnisse – Veränderung des AQLQ-Scores

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		LS MW-Differenz	**0,680 [0,264; 1,096] p = 0,0016**	
	Asiaten	n	11	7
		LS MW (SE)	1,227 (0,256)	1,241 (0,321)
		LS MW-Differenz	0,014 [-0,857; 0,885] p = 0,9736	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	1,510 (0,912)	0,760 (0,645)
		LS MW-Differenz	-0,750 [-3,392; 1,892] p = 0,5236	

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

AQLQ = Asthma Questionnaire of Life, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, LS MW = least squares Mittelwert, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des AQLQ zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn in Studie C38072/3082 (Tabelle 4-136). Für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation Studie C38072/3083.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des AQLQ über 52 Wochen“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-136). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Geschlecht in Studie C38072/3083. Ein Beleg für eine Effektmodifikation wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Schweregrad der Erkrankung, geographische Region und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des AQLQ zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie in den Studien C38072/3082 und C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-136).

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-137).
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch **Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** zeigten Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung keinen statistisch signifikanten Effekt. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe.
Bezüglich der möglichen Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** zeigten zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ sowohl Patienten mit einer Behandlung von ICS + LABA als auch Patienten mit ICS + LABA + OCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Woche 52“ zeigten lediglich Patienten mit einer Behandlung von ICS + LABA einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** wiesen Europäer einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
Für die mögliche Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Männer zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von SoC + Reslizumab.
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.

4.3.1.3.2.21 Subgruppen – Meta-Analyse: Veränderung des AQLQ

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung des AQLQ-Scores“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Differenz des LS MW zu Woche 52							
Meta-Analyse	0,3153	0,1243	0,5074	0,3426	0,4096	0,2650	0,2034
Differenz des LS MW über 52 Wochen							
Meta-Analyse	0,4188	0,0370	0,2588	0,4716	0,2810	0,1698	0,0056
Differenz des LS MW zu Studienende							
Meta-Analyse	0,7845	0,1372	0,7334	0,3126	0,1836	0,1978	0,0000

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

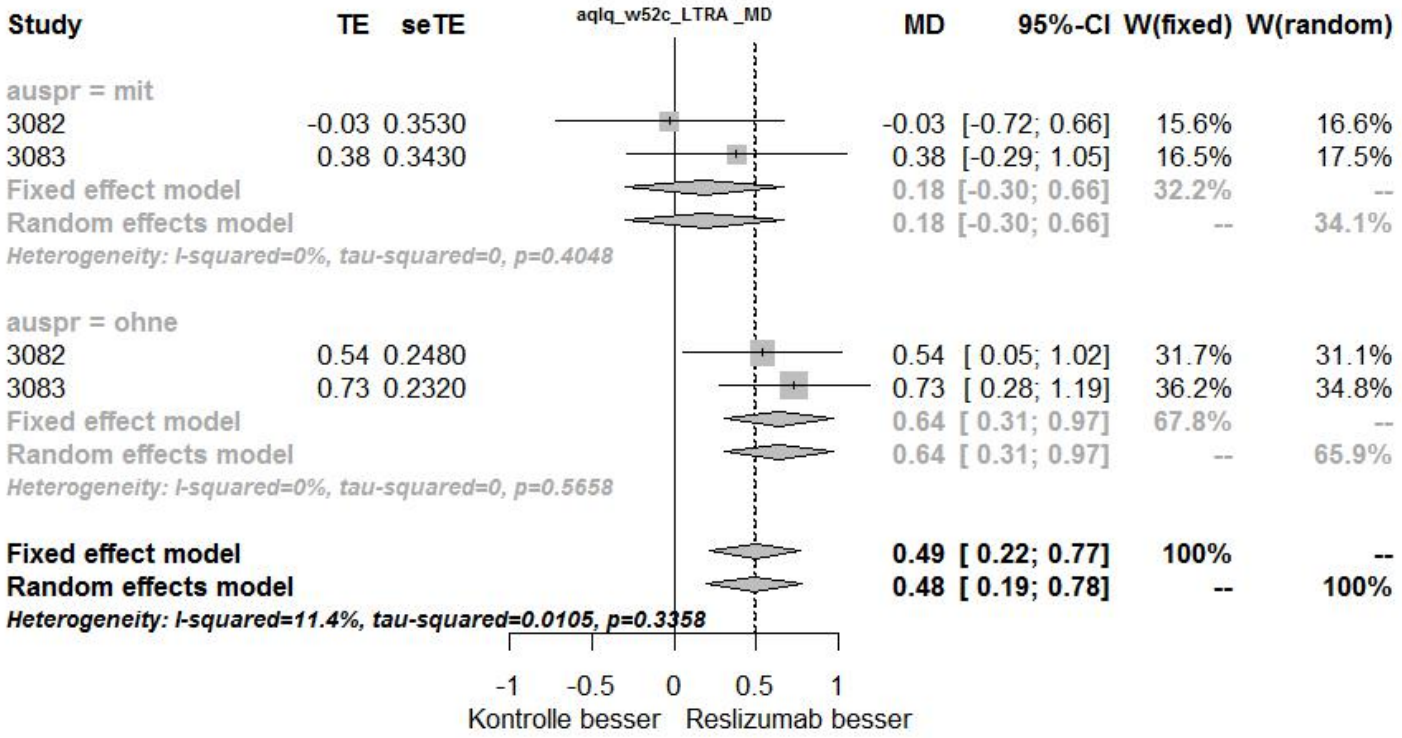


Abbildung 4-141: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

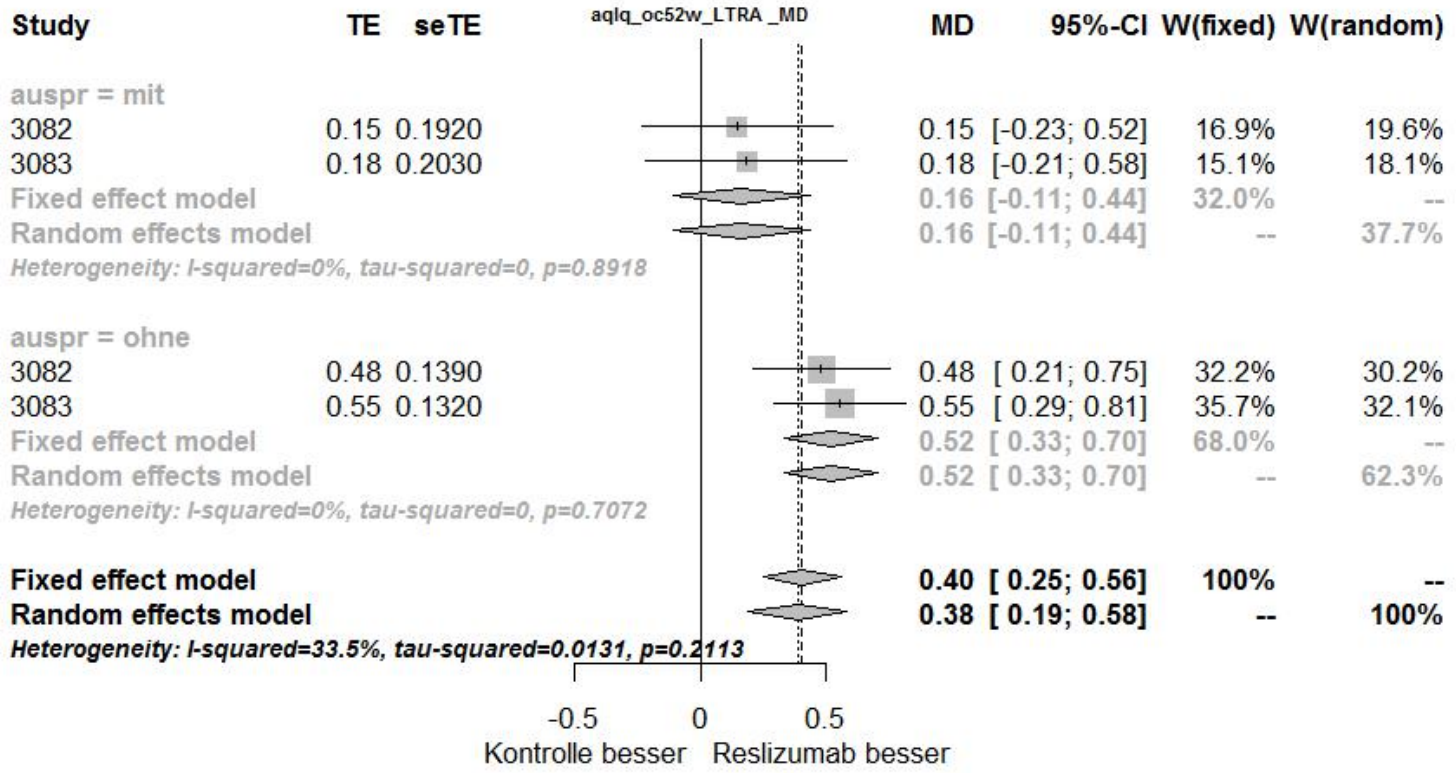


Abbildung 4-142: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

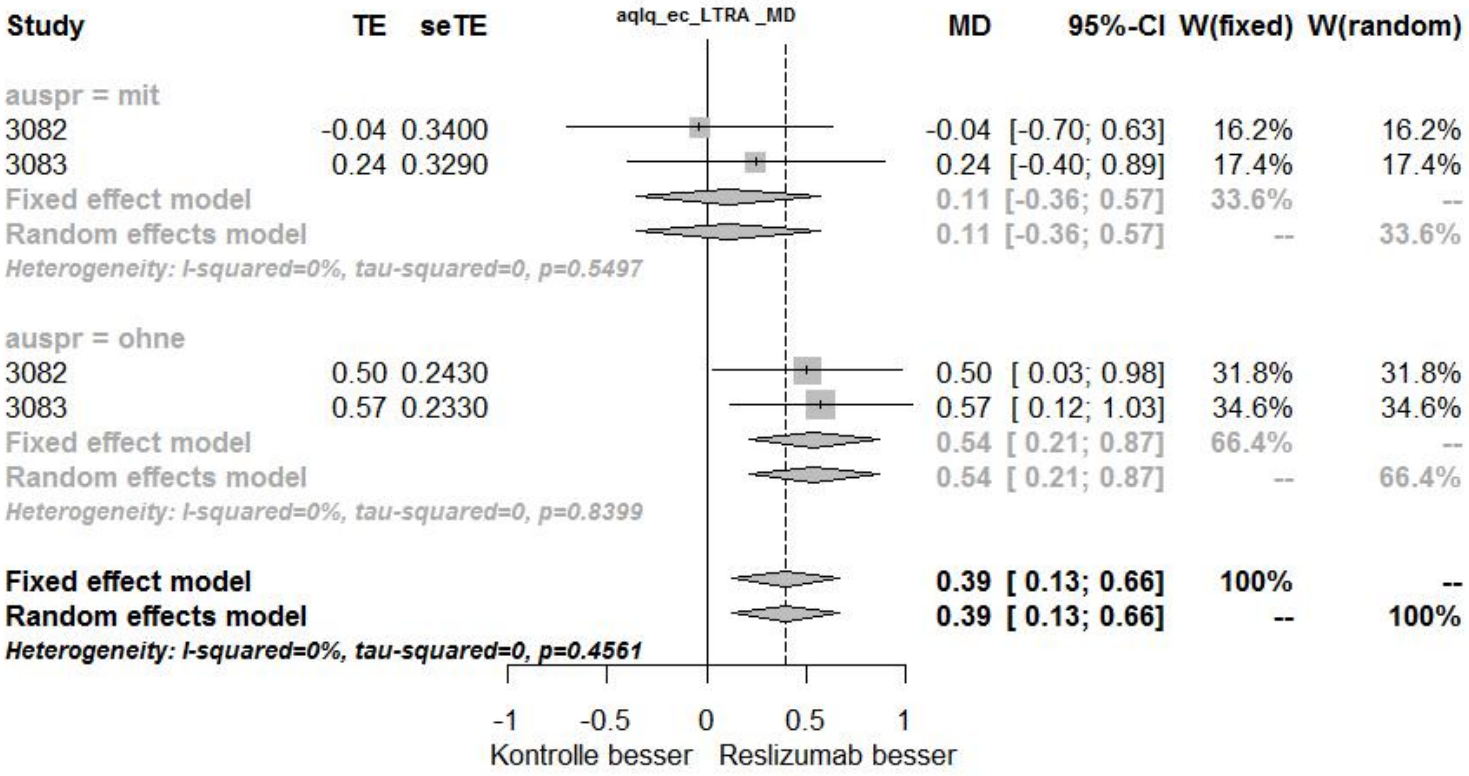


Abbildung 4-143: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

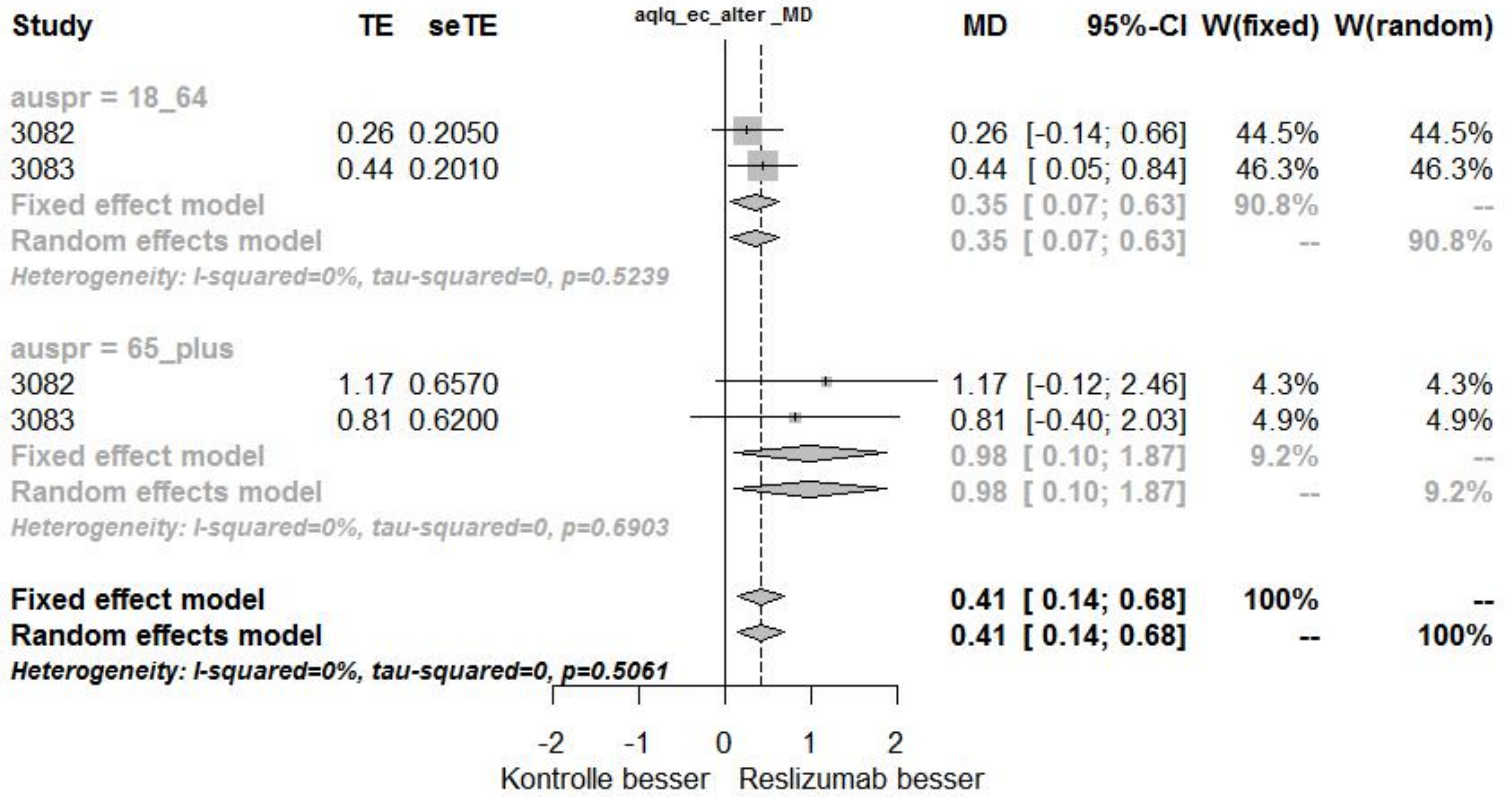


Abbildung 4-144: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

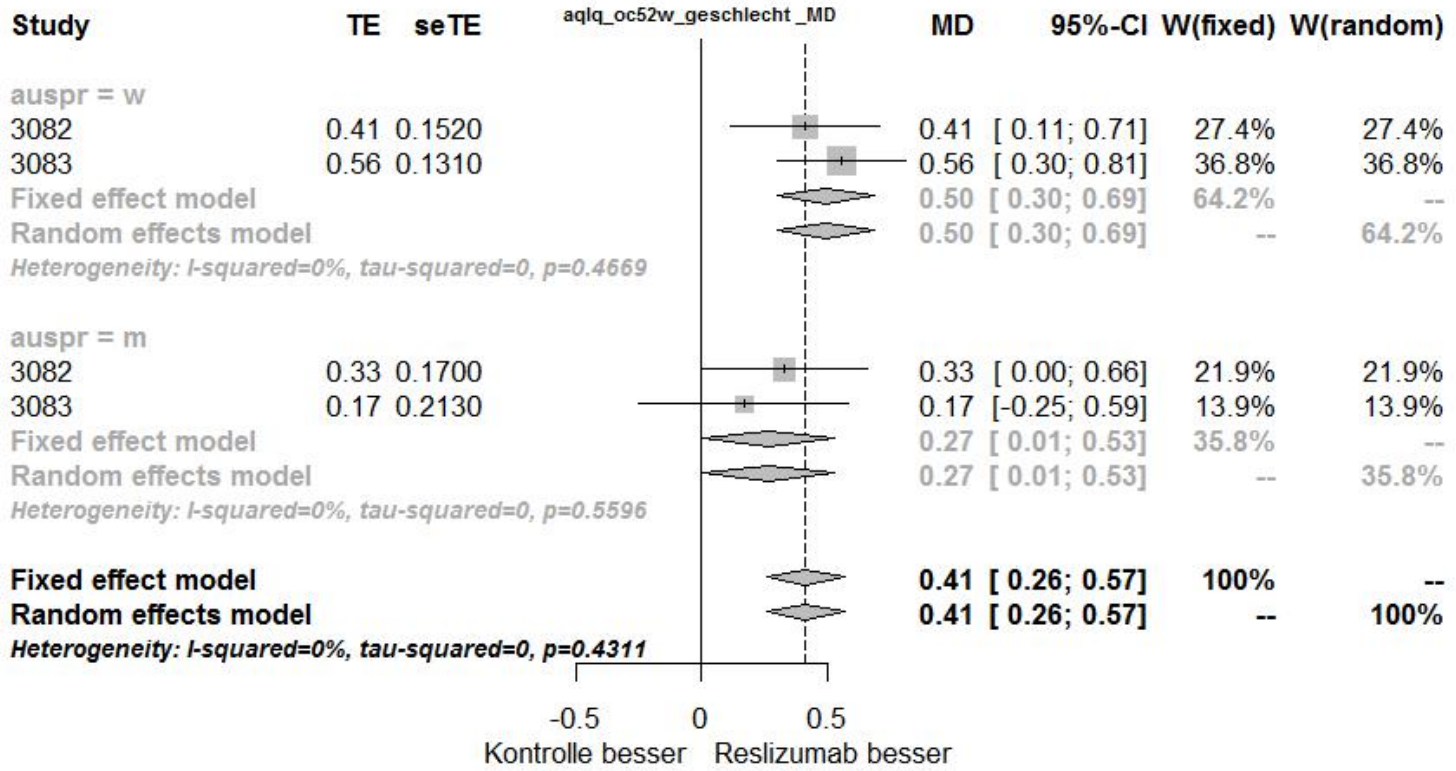


Abbildung 4-145: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

w = weiblich, m = männlich

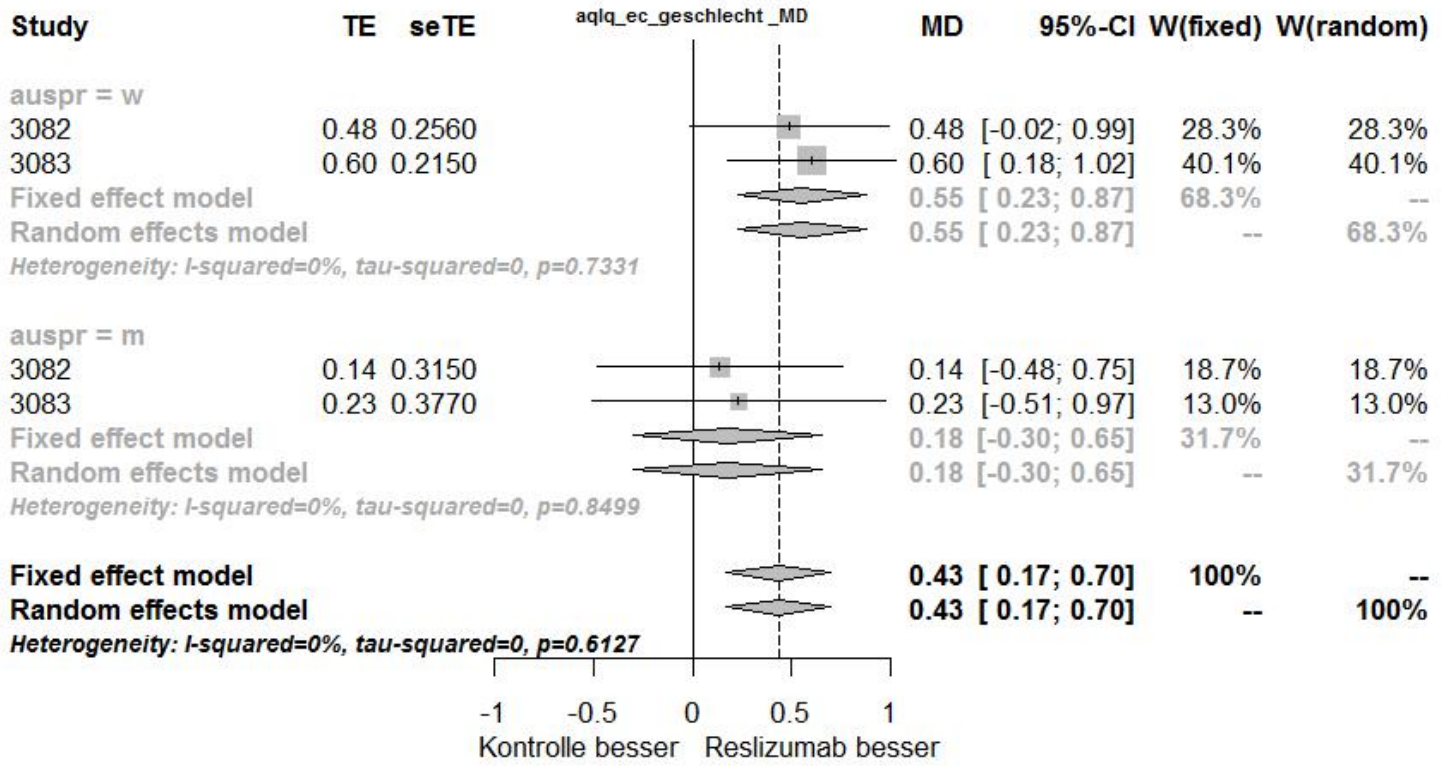


Abbildung 4-146: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

w = weiblich, m = männlich

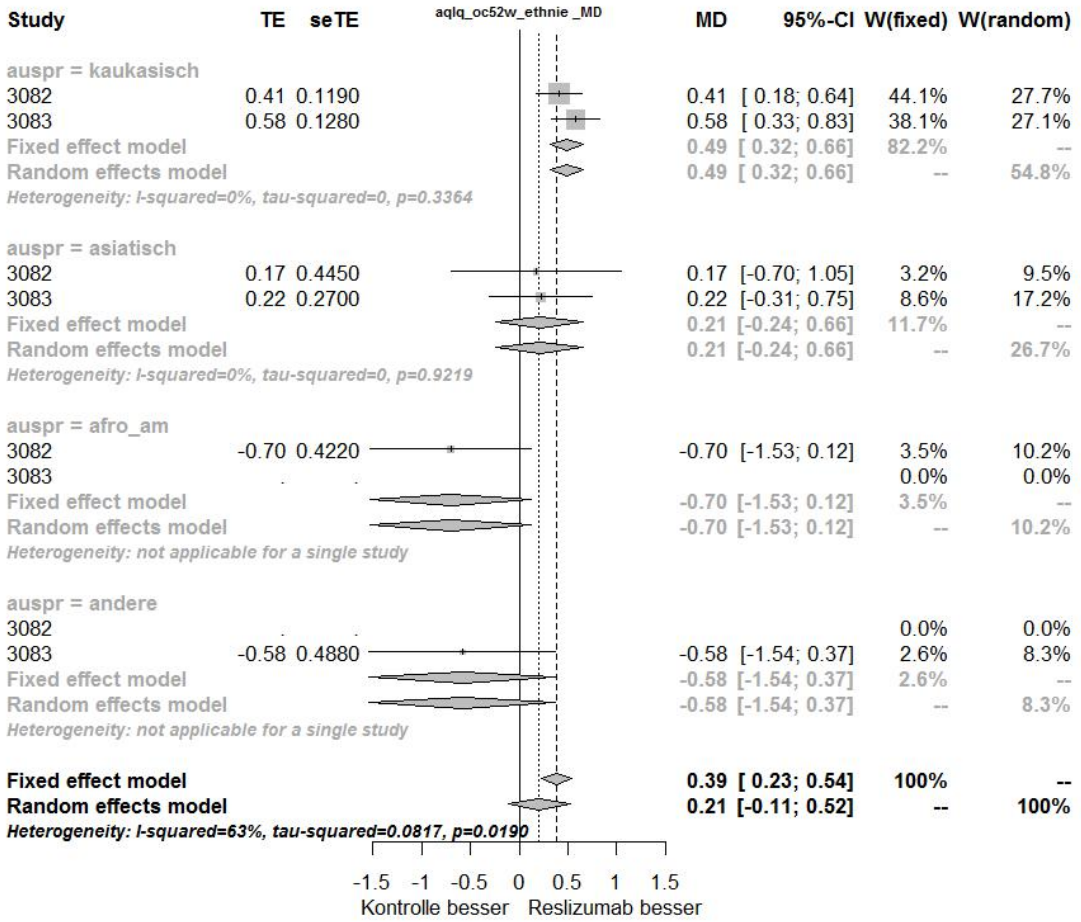


Abbildung 4-147: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

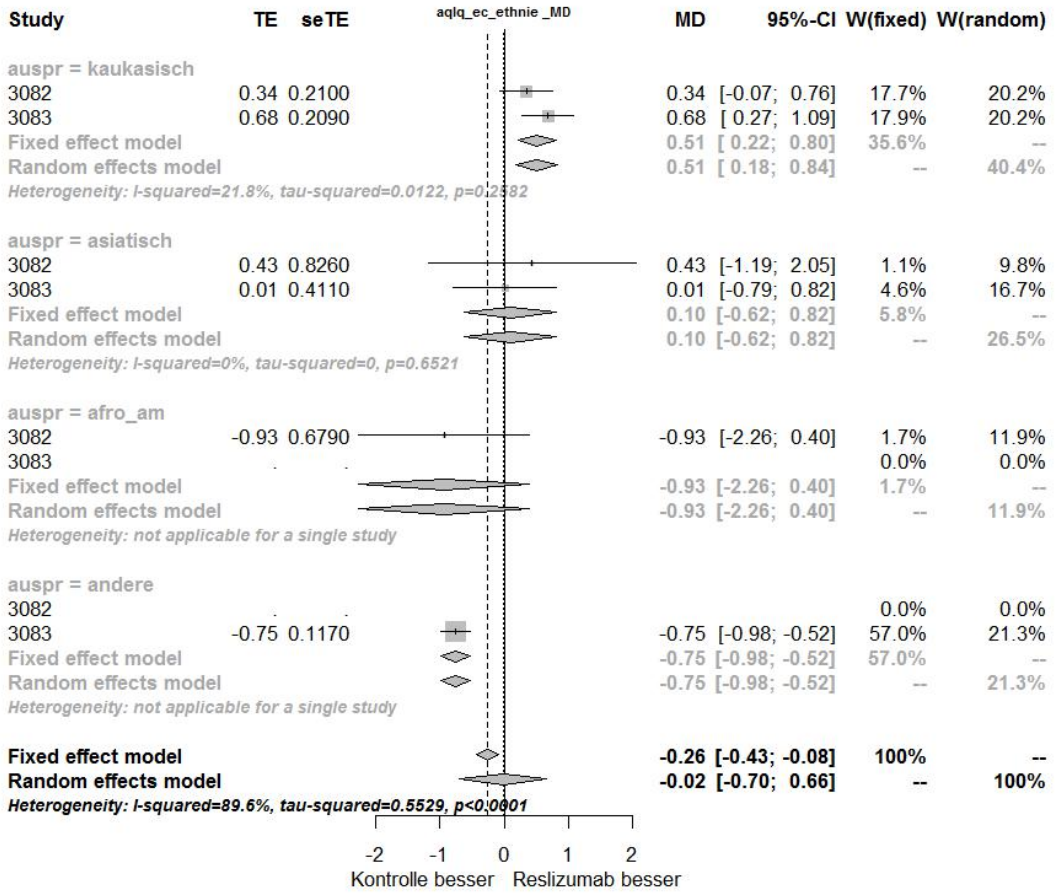


Abbildung 4-148: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„Veränderung des AQLQ zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn beobachtet (Tabelle 4-138).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des AQLQ über 52 Wochen“** wurde für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-138). Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Veränderung des AQLQ zu Studienende“** wurde für die drei Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, Alter und Geschlecht beobachtet (Tabelle 4-138). Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Ethnie.

Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch die **Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** zeigten Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-141 bis Abbildung 4-143). Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung repräsentieren die in Deutschland zulassungskonform behandelte Patientengruppe.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** vor (Abbildung 4-130). Sowohl Patienten mit einer ICS + LABA-Behandlung als auch Patienten ICS + LABA + OCS-Behandlung zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch das **Alter** vor (Abbildung 4-144). Sowohl 18 – 64-jährige Patienten als auch Patienten ≥ 65 Jahre zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ sowohl Männer als auch Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-145 und Abbildung 4-146). Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Studienende“ zeigten Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** zeigten Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-147 und Abbildung 4-148). Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Asiatische Patienten und Patienten anderer Ethnie sowie Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Es fließt lediglich Studie C38072/3082 in die Bewertung ein, da in Studie C38072/3083 keine Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner teilnahmen. Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner spiegeln nicht den deutschen Versorgungskontext wider. Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Studienende“ wiesen Patienten anderer Herkunft einen statistisch signifikanten Effekt zu Ungunsten von

SoC + Reslizumab (Abbildung 4-148). Es fließt lediglich Studie C38072/3083 in die Bewertung ein, da in Studie C38072/3082 keine Patienten anderer Ethnie teilnahmen. Kaukasier zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab. Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.

4.3.1.3.2.22 Subgruppen – Einzelstudien: AQLQ-Responder

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,4242	0,6209	0,9247	0,6481	0,2109	0,2588	0,0772
C38072/3083	0,1091	0,4363	0,0406	0,3079	0,9586	0,9077	0,0990
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,4630	0,6268	0,9712	0,6823	0,2908	0,2750	0,0850
C38072/3083	0,6738	0,4487	0,1419	0,3955	0,9646	0,9561	0,0885
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,4219	0,6192	0,9447	0,8126	0,1542	0,2609	0,0965
C38072/3083	0,6179	0,4207	0,0151	0,5194	0,9120	0,9542	0,1392

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,4561	0,7974	0,9434	0,5835	0,7498	0,1135	0,4972
C38072/3083	0,5258	0,9489	0,5728	0,8842	0,7622	0,4249	0,0435
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,4913	0,7934	0,9120	0,6149	0,7398	0,1233	0,5529
C38072/3083	0,5096	0,9220	0,6037	0,8818	0,7567	0,4402	0,0224
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,4605	0,7881	0,9289	0,6223	0,7061	0,1117	0,6868
C38072/3083	0,4736	0,9198	0,5948	0,9165	0,7224	0,4217	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
C38072/3082	0,3775	0,7629	0,9567	0,6399	0,1870	0,1234	0,2624
C38072/3083	0,0970	0,3952	0,1014	0,6271	0,5741	0,5949	0,9779
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,4188	0,7636	0,9215	0,6600	0,2712	0,1299	0,2869
C38072/3083	0,5657	0,4046	0,1887	0,6602	0,6622	0,6363	0,9649
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,3689	0,7593	0,9422	0,8112	0,1276	0,1202	0,0152
C38072/3083	0,4992	0,3858	0,0630	0,7600	0,6323	0,6150	0,9663

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-142: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „AQLQ-Responder“

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3083				
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1091			
	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	4 (6,7)
		# Responder	5 (7,2)	4 (6,7)
		OR	2,4545 [0,0791; 76,1370] p = 0,6084	
	Tiotropium Nein	n	53 (76,8)	46 (77,9)
		# Responder	28 (40,5)	37 (62,7)
		OR	**3,9643 [1,5505; 10,1360] p = 0,0040**	
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0970			
	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	5 (8,4)
		# Responder	5 (7,2)	5 (8,4)
		OR	3,000 [0,0989; 90,9704] p = 0,5280	
	Tiotropium Nein	n	59 (85,5)	50 (84,7)
		# Responder	32 (46,3)	38 (64,4)
		OR	**2,6719 [1,1688; 6,1077] p = 0,0198**	
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3083				
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0406; RR: 0,1419; ARR: 0,0151			
	Hochdosierte	n	6 (8,6)	9 (15,2)

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	ICS + LABA + OCS	# Responder	2 (2,8)	9 (15,2)
		OR	**35,2000 [1,3435; 870,602] p = 0,0325**	
		RR	2,6600 [0,9746; 7,2598] p = 0,0562	
		ARR	**0,5929 [0,2131; 0,9727] p = 0,0022**	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	52 (75,3)	40 (67,7)
		# Responder	31 (44,9)	32 (54,2)
		OR	**2,7097 [1,0454; 7,0234] p = 0,0402**	
		RR	**1,3419 [1,0222; 1,7616] p = 0,0341**	
		ARR	**0,2038 [0,0218; 0,3859] p = 0,0282**	
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1014; RR: 0,1887; ARR: 0,0630			
	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	6 (8,6)	10 (16,9)
		# Responder	2 (2,8)	9 (15,2)
		OR	**18,0000 [1,2417;260,930] p = 0,0341**	
		RR	2,7000 [0,8547; 8,5298] p = 0,0906	
		ARR	**0,5667 [0,1461; 0,9872] p = 0,0083**	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	59 (85,5)	45 (76,2)
		# Responder	35 (50,7)	34 (57,6)
		OR	2,1195 [0,9008; 4,9867] p = 0,0853	
		RR	1,2737 [0,9734; 1,6665] p = 0,0778	
		ARR	0,1623 [-0,0151; 0,3398) p = 0,0729	

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Alter				
C38072/3082				
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: ARR: 0,1542			
	18 – 64 Jahre	n	63 (82,8)	68 (85,0)
		# Responder	40 (52,6)	49 (61,2)
		ARR	0,0857 [-0,0740; 0,2454] p = 0,2931	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	4 (5,0)
		# Responder	1 (1,3)	3 (3,7)
		ARR	0,5000 [-0,1001; 1,1001] p = 0,1025	
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1870; ARR: 0,1276			
	18 – 64 Jahre	n	67 (88,1)	72 (90,0)
		# Responder	43 (56,5)	51 (63,7)
		OR	1,3555 [0,6647; 2,7640] p = 0,4028	
		ARR	0,0665 [-0,0890; 0,2221] p = 0,4019	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	4 (5,0)
		# Responder	1 (1,3)	3 (3,7)
		OR	9,0000 [0,3666; 220,940] p = 0,1785	
		ARR	0,5000 [-0,1001; 1,1001] p = 0,1025	
Geschlecht				
C38072/3082				
AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1135; RR: 0,1233; ARR: 0,1117			

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
Wochen	Weiblich	n	45 (59,2)	39 (48,7)
		# Responder	26 (34,2)	32 (40,0)
		OR	**3,3407 [1,2175; 9,1662] p = 0,0192**	
		RR	**1,4201 [1,0629; 1,8973] p = 0,0176**	
		ARR	**0,2427 [0,0548; 0,4307] p = 0,0114**	
	Männlich	n	26 (34,2)	37 (46,2)
		# Responder	15 (19,7)	22 (27,5)
		OR	1,0756 [0,3887; 2,9764] p = 0,8885	
		RR	1,0306 [0,6750; 1,5737] p = 0,8889	
		ARR	0,0177 [-0,2295; 0,2648] p = 0,8886	
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1234; RR: 0,1299; ARR: 0,1202			
	Weiblich	n	45 (59,2)	39 (48,7)
		# Responder	28 (36,8)	32 (40,0)
		OR	2,7755 [1,0050; 7,6654] p = 0,0489	
		RR	1,3187 [1,0058; 1,7290] p = 0,0453	
		ARR	**0,1983 [0,0124; 0,3842] p = 0,0366**	
	Männlich	n	26 (34,2)	37 (46,2)
		# Responder	16 (21,0)	22 (27,5)
		OR	0,9167 [0,3282; 2,5603] p = 0,8681	
		RR	0,9662 [0,6452; 1,4471] p = 0,8675	
		ARR	-0,0208 [-0,2657; 0,2242] p = 0,8679	

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Ethnie				
C38072/3082				
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0772; RR: 0,0850; ARR: 0,0965			
	Kaukasier	n	60 (78,9)	64 (80,0)
		# Responder	36 (47,3)	49 (61,2)
		OR	2,1778 [1,0029; 4,7291] p = 0,0492	
		RR	1,2760 [0,9967; 1,6337] p = 0,0532	
		ARR	0,1656 [0,0040; 0,3273] p = 0,0447	
	Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner	n	3 (3,9)	3 (3,7)
		# Responder	2 (2,6)	0 (0)
		OR	0,0857 [0,0024; 3,1016] p = 0,1797	
		RR	0,2000 [0,0134; 2,9809] p = 0,2430	
		ARR	-0,5000 [-1,0746; 0,0746] p = 0,0881	
	Asiaten	n	4 (5,2)	5 (6,2)
		# Responder	3 (3,9)	3 (3,7)
		OR	0,5000 [0,0279; 8,9522] p = 0,6377	
		RR	0,8000 [0,3213; 1,9921] p = 0,6317	
		ARR	-0,1500 [-0,7537; 0,4537] p = 0,6263	
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: ARR: 0,0152			
	Kaukasier	n	63 (82,8)	67 (83,7)
		# Responder	38 (50,0)	50 (62,5)

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	0,1431 [-0,0164; 0,3026] p = 0,0788	
	Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner	n	4 (5,2)	3 (3,7)
		# Responder	3 (3,9)	0 (0)
		ARR	**-0,5750 [-1,0911; -0,0589] p = 0,0290**	
	Asiaten	n	4 (5,2)	6 (7,5)
		# Responder	3 (3,9)	4 (5,0)
		ARR	-0,0833 [-0,6511; 0,4844] p = 0,7736	
C38072/3083				
AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0990; RR: 0,0885; ARR: 0,1392			
	Kaukasier	n	46 (66,6)	37 (62,7)
		# Responder	26 (37,6)	33 (55,9)
		OR	**6,3462 [1,9302; 20,8651] p = 0,0023**	
		RR	**1,5780 [1,1960; 2,0820] p = 0,0013**	
		ARR	**0,3267 [0,1519; 0,5014] p = 0,0002**	
	Asiaten	n	10 (14,4)	6 (10,1)
		# Responder	7 (10,1)	5 (8,4)
		OR	2,1429 [0,1694; 27,1047] p = 0,5561	
		RR	1,1905 [0,6930; 2,0449] p = 0,5276	
		ARR	0,13333 [-0,2785; 0,5452] p = 0,5257	
	Andere	n	2 (2,8)	6 (10,1)
		# Responder	0 (0)	3 (5,0)

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	5,0000 [0,1705; 146,651] p = 0,3505	
		RR	3,0000 [0,2148; 41,8954] p = 0,4141	
		ARR	0,3333 [-0,2280; 0,8946] p = 0,2444	
AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0435; RR: 0,0224; ARR: < 0,0001			
	Kaukasier	n	51 (73,9)	42 (71,1)
		# Responder	27 (39,1)	32 (54,2)
		OR	**2,8444 [1,1587; 6,9828] p = 0,0225**	
		RR	**1,4392 [1,0565; 1,9604] p = 0,0210**	
		ARR	**0,2325 [0,0445; 0,4205] p = 0,0154**	
	Asiaten	n	11 (15,9)	7 (11,8)
		# Responder	7 (10,1)	7 (11,8)
		OR	9,0000 [0,4886; 198,217] p = 0,1637	
		RR	1,5000 [0,9343; 2,4081] p = 0,0932	
		ARR	0,3125 [-0,0087; 0,6337] p = 0,0565	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Responder	3 (4,3)	3 (5,0)
		OR	0,1429 [0,0052; 3,9239] p = 0,2496	
		RR	0,5714 [0,2496; 1,3082] p = 0,1854	
		ARR	-0,3750 [-0,8672; 0,1172] p = 0,1353	

Subgruppenergebnisse AQLQ-Responder

	SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, NBB = Nicht berechenbar, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„AQLQ-Responder zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-138). Es zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Ethnie, ein Beleg für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung in Studie C38072/3083 (Tabelle 4-139).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„AQLQ-Responder über 52 Wochen“** wurde für die Subgruppe Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-140). Ein Beleg für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„AQLQ-Responder zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Alter und Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-141). Es zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation für die beiden Subgruppen Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn und Schweregrad der Erkrankung in Studie C38072/3083. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich lediglich für das Effektmaß ARR für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083.

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-142).
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** zeigten zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Woche 52“ sowohl Patienten mit einer Behandlung von ICS + LABA als auch Patienten mit ICS + LABA + OCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab. Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Studienende“ zeigten lediglich die Patienten mit einer Behandlung von ICS + LABA + OCS einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch das **Alter** zeigten sowohl 18 – 64-Jährige als auch ≥ 65-Jährige keinen statistisch signifikanten Effekt.
In Bezug auf die mögliche Effektmodifikation durch das **Geschlecht** wiesen Frauen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Männer zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt.
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.

4.3.1.3.2.23 Subgruppen – Meta-Analyse: AQLQ-Responder

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Woche 52“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,7741	0,3017	0,5283	0,3225	0,5288	0,4886	0,2141
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,7303	0,3239	0,4616	0,2752	0,4844	0,7517	0,3431

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,9966	0,6970	0,9478	0,6301	0,6328	0,0790	0,3230
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,6379	0,3604	0,7694	0,4137	0,5752	0,1445	0,0967

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „AQLQ-Responder von Studienbeginn zu Studienende“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,5585	0,3607	0,5540	0,3527	0,2823	0,5737	0,2281
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,9463	0,3330	0,5609	0,3838	0,2601	0,7656	0,4104

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

ACQ = Asthma Control Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

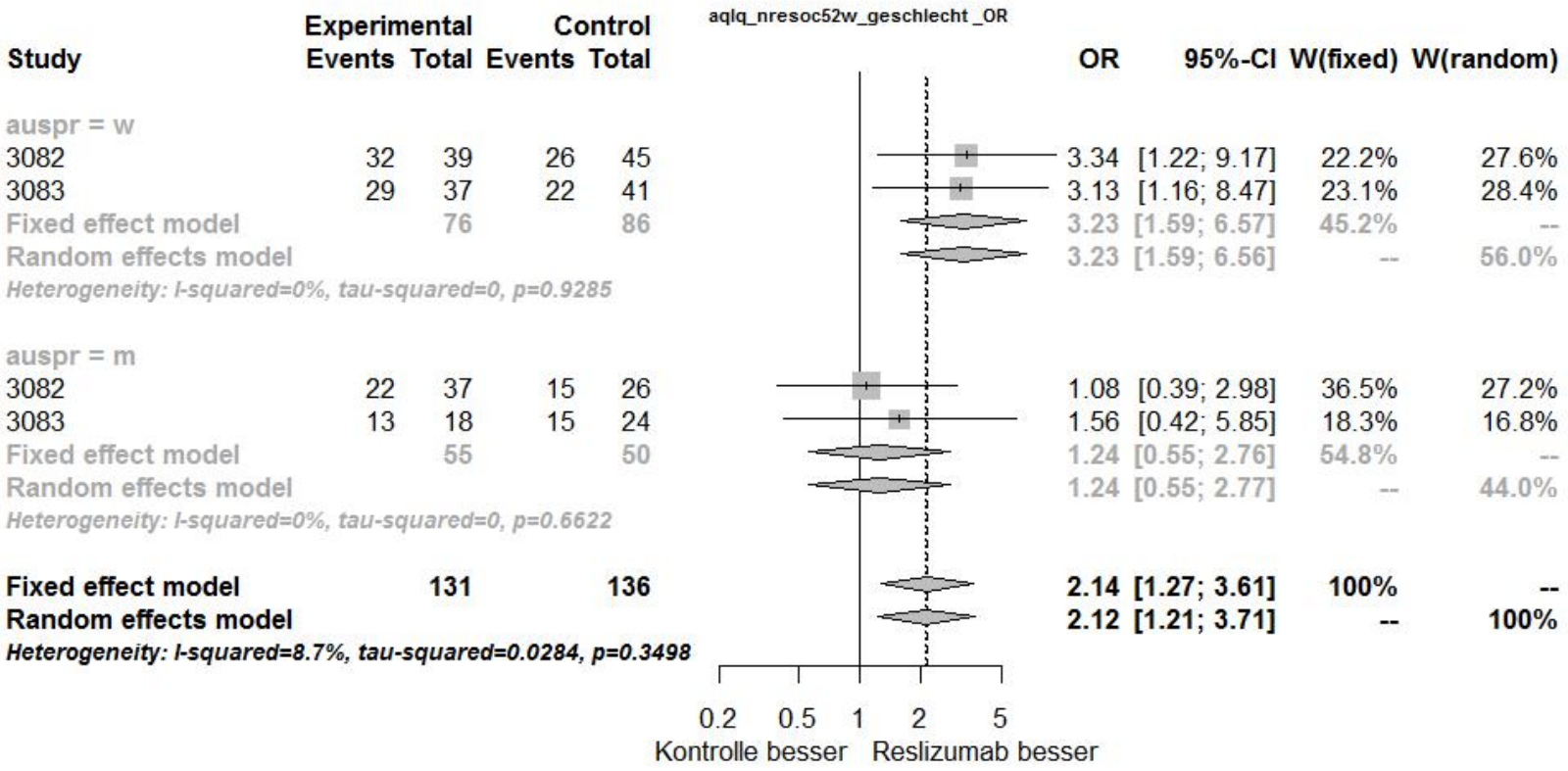


Abbildung 4-149: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

w = weiblich, m = männlich

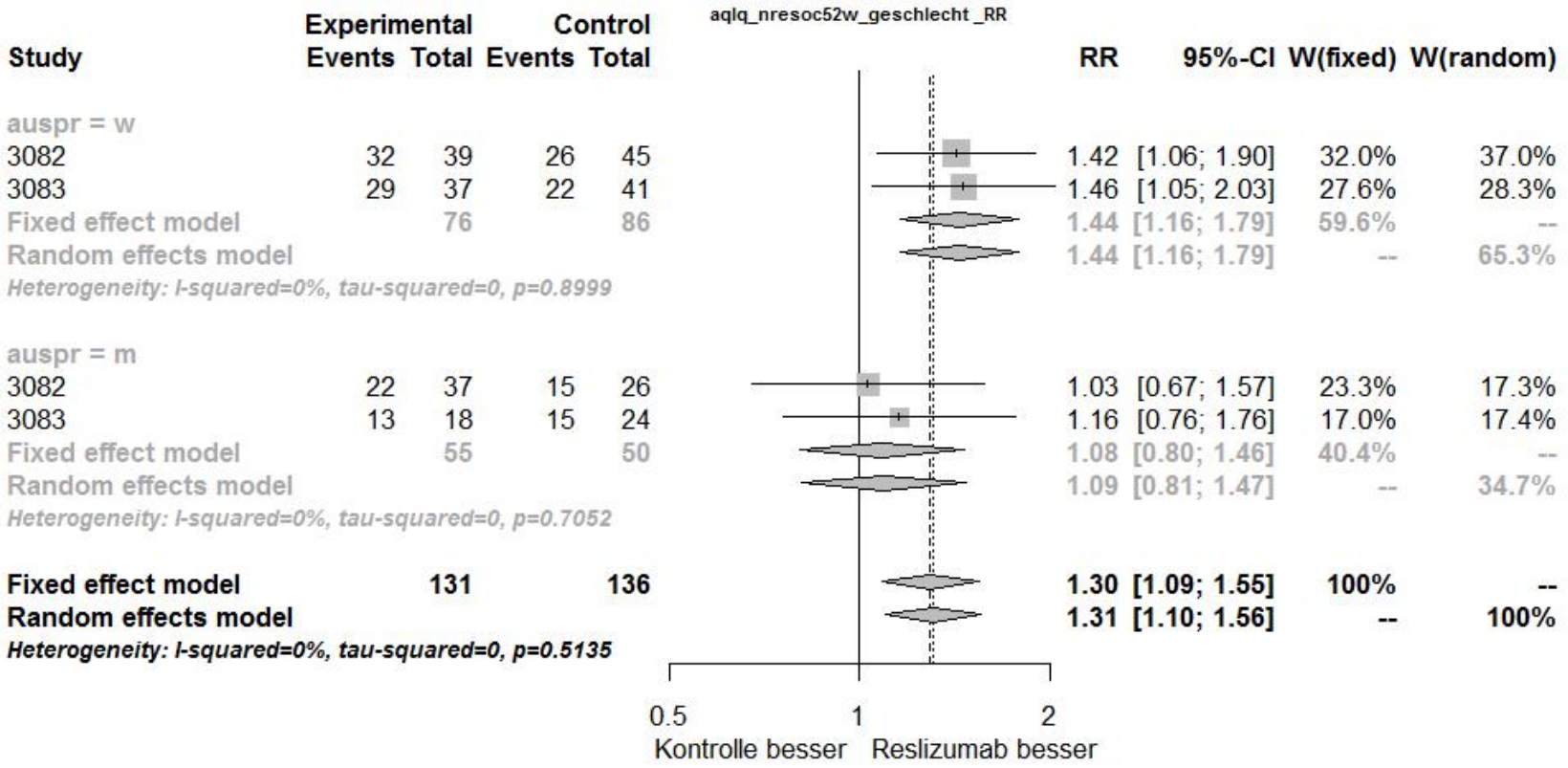


Abbildung 4-150: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

w = weiblich, m = männlich

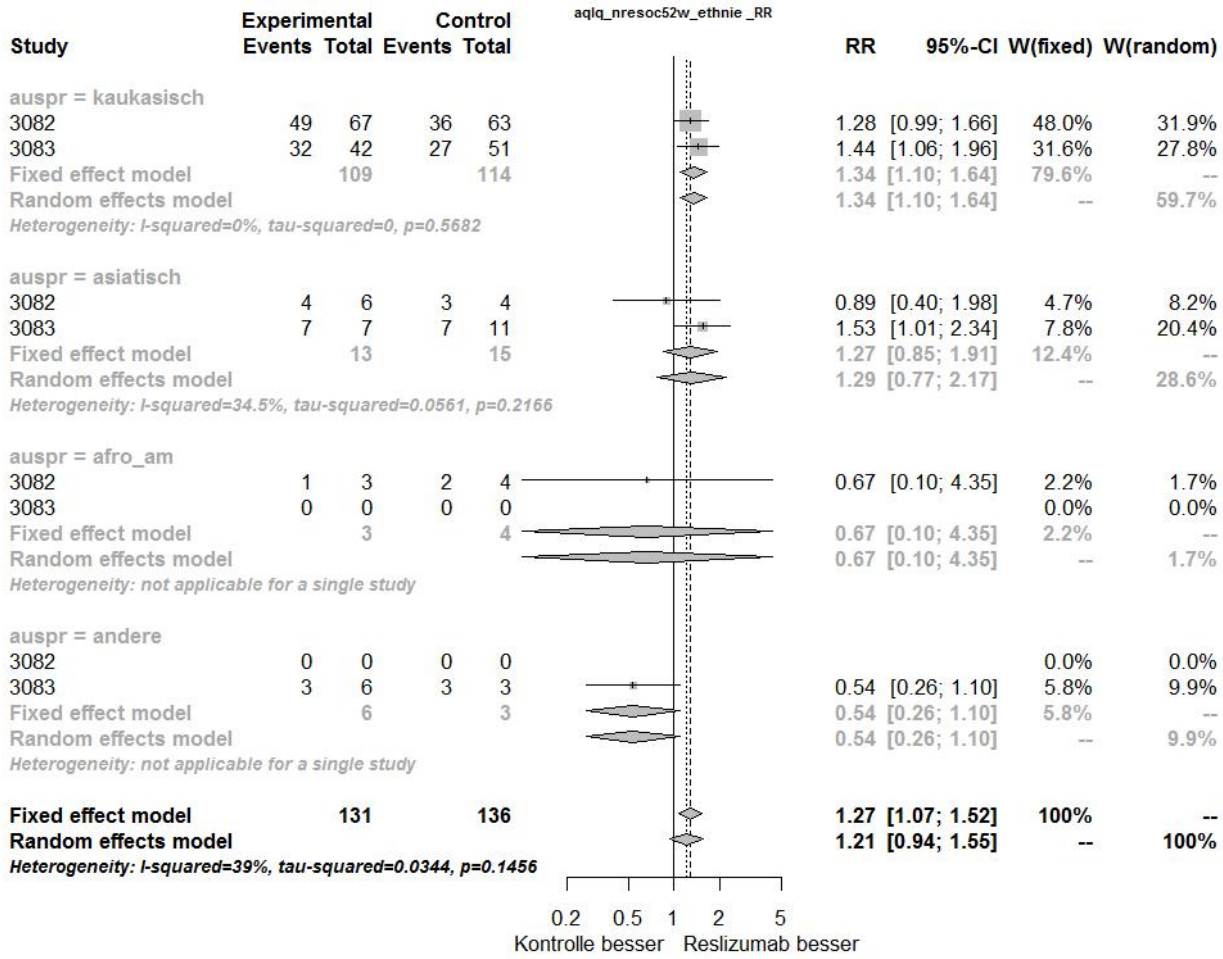


Abbildung 4-151: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „AQLQ-Responder von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

Es gab keinen Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen der Meta-Analyse für den Endpunkt **„AQLQ-Responder zu Woche 52“** (Tabelle 4-143).

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„AQLQ-Responder über 52 Wochen“** wurde für die beiden Subgruppen Geschlecht und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-144).

Es gab keinen Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„AQLQ-Responder zu Studienende“** (Tabelle 4-145).

Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten Männer kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 4-149 und Abbildung 4-150). Frauen zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.
Bezüglich der möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** zeigten Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-151). Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Asiatische Patienten und Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt. Patienten anderer Ethnie zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zu Ungunsten von SoC + Reslizumab. Es fließt lediglich Studie C38072/3083 in die Bewertung ein, da in Studie C38072/3082 keine Patienten anderer Ethnie teilnahmen. Die Ethnie andere Herkunft spiegelt nicht den deutschen Versorgungskontext wider.

4.3.1.3.2.24 Subgruppen – Einzelstudien: Anzahl der Bluteosinophilen

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
LS MW-Differenz zu Woche 52							
C38072/3082	0,4201	0,3030	0,7325	0,7522	0,5478	0,3865	0,7789
C38072/3083	0,2894	0,9320	0,9971	0,0639	0,5623	0,2817	0,0109
LS MW-Differenz über 52 Wochen							
C38072/3082	0,0018	< 0,0001	0,5660	0,0138	0,4968	0,0055	0,1324
C38072/3083	0,1193	0,7695	0,6893	< 0,0001	< 0,0001	0,0847	< 0,0001
LS MW-Differenz zu Studienende							
C38072/3082	0,3712	0,3235	0,8646	0,9392	0,4753	0,2975	0,6832
C38072/3083	0,0981	0,9130	0,9293	0,3689	0,5551	0,4209	0,2024

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), USA = OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-147: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen“

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0018			
	Tiotropium Ja	n	6	8
		LS MW (SE)	-0,362 (0,029)	-0,388 (0,024)
		LS MW-Differenz	-0,026 [-0,100; 0,048] p = 0,4922	
	Tiotropium Nein	n	69	72
		LS MW (SE)	-0,173 (0,036)	-0,714 (0,036)
		LS MW-Differenz	**-0,540 [-0,640; -0,441] p < 0,0001**	
C38072/3083				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,1193			
	Tiotropium Ja	n	6	6
		LS MW (SE)	0,117 (0,054)	-0,527 (0,062)
		LS MW-Differenz	**-0,644 [-0,807; -0,481] p < 0,0001**	
	Tiotropium Nein	n	62	53
		LS MW (SE)	-0,130 (0,020)	-0,624 (0,022)
		LS MW-Differenz	**-0,494 [-0,552; -0,436] p < 0,0001**	
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende	p-Wert des Interaktionstests: 0,0981			
	Tiotropium Ja	n	6	6
		LS MW (SE)	0,533 (0,501)	-0,567 (0,501)

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	-1,100 [-2,679; 0,479] p = 0,1517	
	Tiotropium Nein	n	62	53
		LS MW (SE)	-0,162 (0,073)	-0,603 (0,079)
		LS MW-Differenz	**-0,441 [-0,654; -0,229] p < 0,0001**	
Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn				
C38072/3082				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	LTRA oder Chromonen Ja	n	29	28
		LS MW (SE)	-0,317 (0,046)	-0,569 (0,047)
		LS MW-Differenz	**-0,252 [-0,382; -0,123] p = 0,0001**	
	LTRA oder Chromonen Nein	n	46	52
		LS MW (SE)	-0,105 (0,046)	-0,742 (0,043)
		LS MW-Differenz	**-0,638 [-0,761; -0,515] p < 0,0001**	
Geographische Region				
C38072/3082				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0, 0138			
	USA	n	11	14
		LS MW (SE)	-0,085 (0,041)	-0,629 (0,033)
		LS MW-Differenz	**-0,545 [-0,648; -0,441] p < 0,0001**	
	Europa	n	39	34
		LS MW (SE)	-0,147 (0,035)	-0,485 (0,038)

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59
		LS MW-Differenz	**-0,338 [-0,439; -0,236] p < 0,0001**	
	Andere	n	25	32
		LS MW (SE)	-0,294 (0,078)	-0,922 (0,070)
		LS MW-Differenz	**-0,628 [-0,835; -0,422] p < 0,0001**	
C38072/3083				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,0639			
	USA	n	1	2
		LS MW (SE)	-0,000 (0,424)	-0,400 (0,300)
		LS MW-Differenz	-0,400 [-7,002; 6,202] p = 0,5823	
	Europa	n	41	34
		LS MW (SE)	-0,034 (0,107)	-0,713 (0,118)
		LS MW-Differenz	**-0,679 [-0,997; -0,361] p < 0,0001**	
	Andere	n	16	13
		LS MW (SE)	-0,482 (0,184)	-0,430 (0,204)
		LS MW-Differenz	0,051 [-0,513; 0,615] p = 0,8536	
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	USA	n	4	4
		LS MW (SE)	0,077 (0,058)	-0,409 (0,055)
		LS MW-Differenz	**-0,486 [-0,645; -0,326] p < 0,0001**	
	Europa	n	45	41
		LS MW (SE)	-0,062 (0,021)	-0,690 (0,022)

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	**-0,627 [-0,687; -0,567] p < 0,0001**	
	Andere	n	19	14
		LS MW (SE)	-0,249 (0,044)	-0,455 (0,049)
		LS MW-Differenz	**-0,206 [-0,336; -0,077] p = 0,0019**	
Alter				
C38072/3083				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	18 – 64 Jahre	n	62	54
		LS MW (SE)	-0,110 (0,020)	-0,580 (0,022)
		LS MW-Differenz	**-0,471 [-0,528; -0,413] p < 0,0001**	
	≥ 65 Jahre	n	6	5
		LS MW (SE)	-0,069 (0,051)	-0,975 (0,054)
		LS MW-Differenz	**-0,906 [-1,053; -0,759] p < 0,0001**	
Geschlecht				
C38072/3082				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0055			
	Weiblich	n	48	42
		LS MW (SE)	-0,226 (0,052)	-0,854 (0,056)
		LS MW-Differenz	**-0,629 [-0,778; -0,480] p < 0,0001**	
	Männlich	n	27	38
		LS MW (SE)	-0,122 (0,026)	-0,489 (0,022)

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		LS MW-Differenz	**-0,367 [-0,434; -0,300] p < 0,0001**	
C38072/3083				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,0847			
	Weiblich	n	43	38
		LS MW (SE)	-0,100 (0,021)	-0,644 (0,023)
		LS MW-Differenz	**-0,544 [-0,606; -0,483] p < 0,0001**	
	Männlich	n	25	21
		LS MW (SE)	-0,118 (0,037)	-0,561 (0,040)
		LS MW-Differenz	**-0,443 [-0,550; -0,335] p < 0,0001**	
Ethnie				
C38072/3082				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: 0,1324			
	Kaukasier	n	67	69
		LS MW (SE)	-0,180 (0,037)	-0,701 (0,037)
		LS MW-Differenz	**-0,521 [-0,624; -0,418] p < 0,0001**	
	Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner	n	4	3
		LS MW (SE)	-0,147 (0,022)	-0,291 (0,025)
		LS MW-Differenz	**-0,144 [-0,209; -0,079] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	4	8
		LS MW (SE)	-0,347 (0,064)	-0,653 (0,049)
		LS MW-Differenz	**-0,306 [-0,466; -0,146] p = 0,0002**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
C38072/3083				
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52	p-Wert des Interaktionstests: 0,0109			
	Kaukasier	n	46	37
		LS MW (SE)	-0,019 (0,098)	-0,709 (0,109)
		LS MW-Differenz	**-0,690 [-0,982; -0,399] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	10	6
		LS MW (SE)	-0,804 (0,275)	-0,333 (0,356)
		LS MW-Differenz	0,471 [-0,494; 1,435] p = 0,3128	
	Andere*	n	2	6
		LS MW (SE)	-0,100 (0,107)	-0,399 (0,062)
		LS MW-Differenz	-0,299 [-0,602; 0,004] p = 0,0520	
Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen	p-Wert des Interaktionstests: < 0,0001			
	Kaukasier	n	53	45
		LS MW (SE)	-0,050 (0,019)	-0,681 (0,021)
		LS MW-Differenz	**-0,631 [-0,686; 0,576] p < 0,0001**	
	Asiaten	n	12	7
		LS MW (SE)	-0,381 (0,070)	-0,441 (0,088)
		LS MW-Differenz	-0,060 [-0,281; 0,161] p = 0,5938	
	Andere*	n	3	6
		LS MW (SE)	-0,080 (0,032)	-0,368 (0,019)
		LS MW-Differenz	**-0,289 [-0,363; -0,214] p < 0,0001**	

Subgruppenergebnisse – Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen

	SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, LS MW = least squares Mittelwert, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ werden unterstützend dargestellt.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Bluteosinophilen zu Woche 52“** wurde für die Subgruppe geographische Region, ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-146).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Bluteosinophilen über 52 Wochen“** wurde für die vier Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn, geographische Region und Geschlecht in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-146). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Ethnie in Studie C38072/3082 sowie die Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn und Geschlecht in Studie C38072/3083 beobachtet. Zudem zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die drei Subgruppen geographische Region, Alter und Ethnie Studie C38072/3083.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Bluteosinophilen zu Studienende“** wurde für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet (Tabelle 4-146).

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-147).
Es lag keine Effektmodifikation durch die **Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** vor. Sowohl Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung als auch Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zeigten einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** wiesen Europäer und US-Amerikaner einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
Es lag keine Effektmodifikation durch das **Alter** der Patienten vor. Sowohl Patienten im Alter von $18 - 64$ Jahren als auch Patienten ≥ 65 Jahren zeigten einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Es lag keine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** vor. Sowohl Frauen als auch Männer zeigten einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.

4.3.1.3.2.25 Subgruppen – Meta-Analyse: Anzahl an Bluteosinophilen

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Differenz des LS MW zu Woche 52							
Meta-Analyse	0,2503	0,4038	0,5073	0,4970	0,0724	0,1145	0,0151
Differenz des LS MW über 52 Wochen							
Meta-Analyse	0,5735	0,1694	0,6875	0,8362	0,0428	0,0006	0,0000
Differenz des LS MW zu Studienende							
Meta-Analyse	0,8035	0,4838	0,7316	0,6473	0,0439	0,1354	0,0033

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

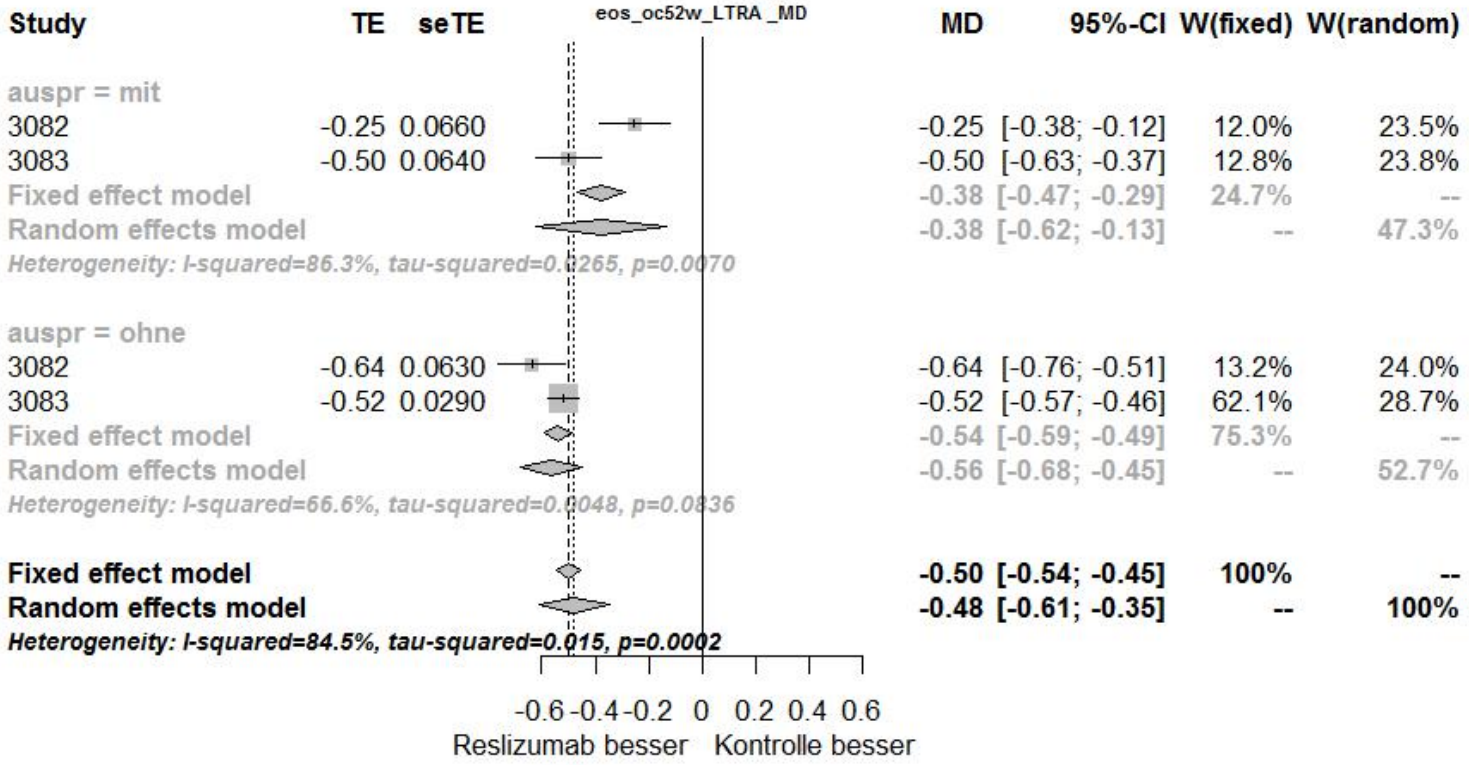


Abbildung 4-152: Meta-Analyse der Subgruppe „Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

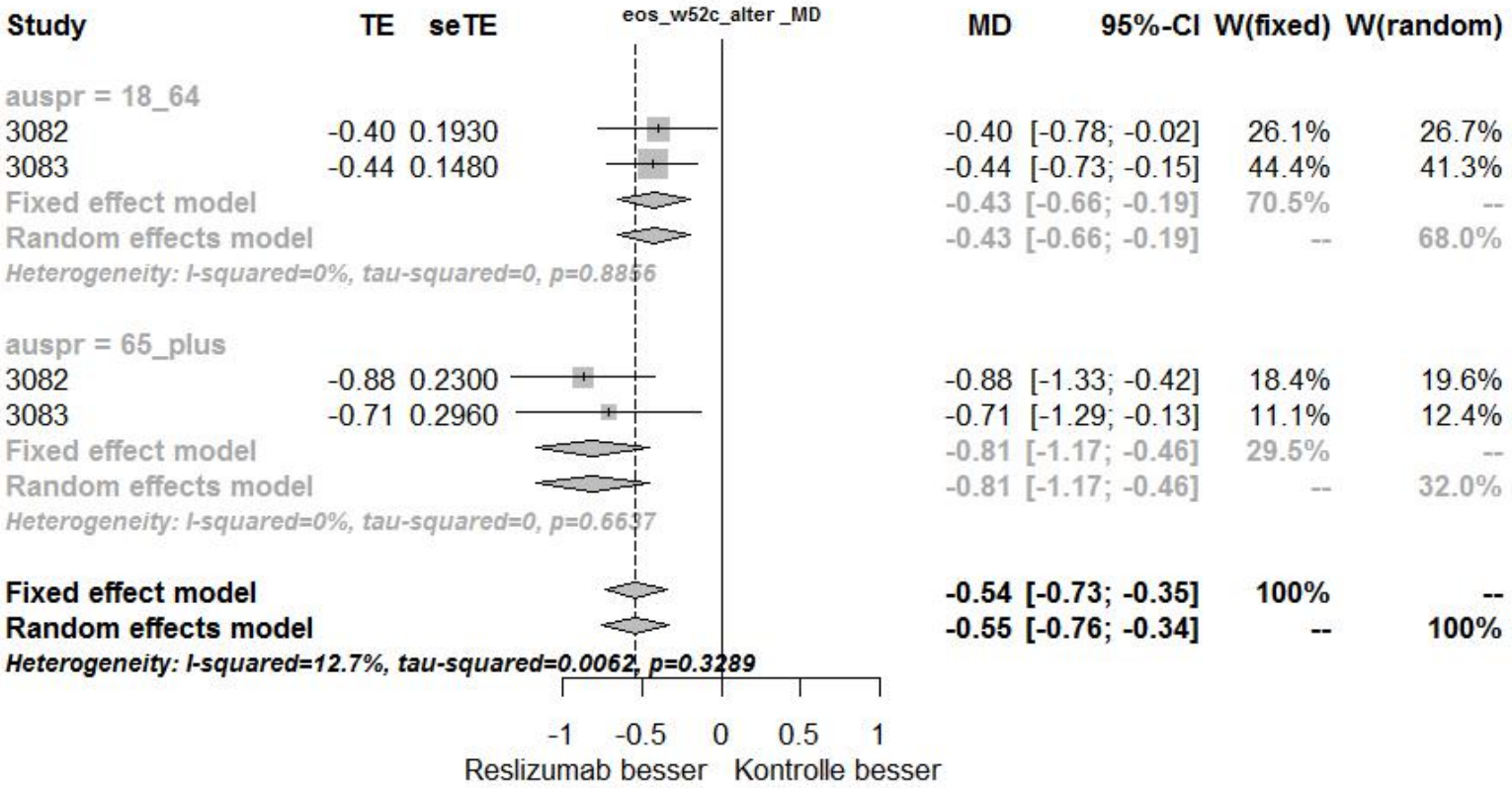


Abbildung 4-153: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

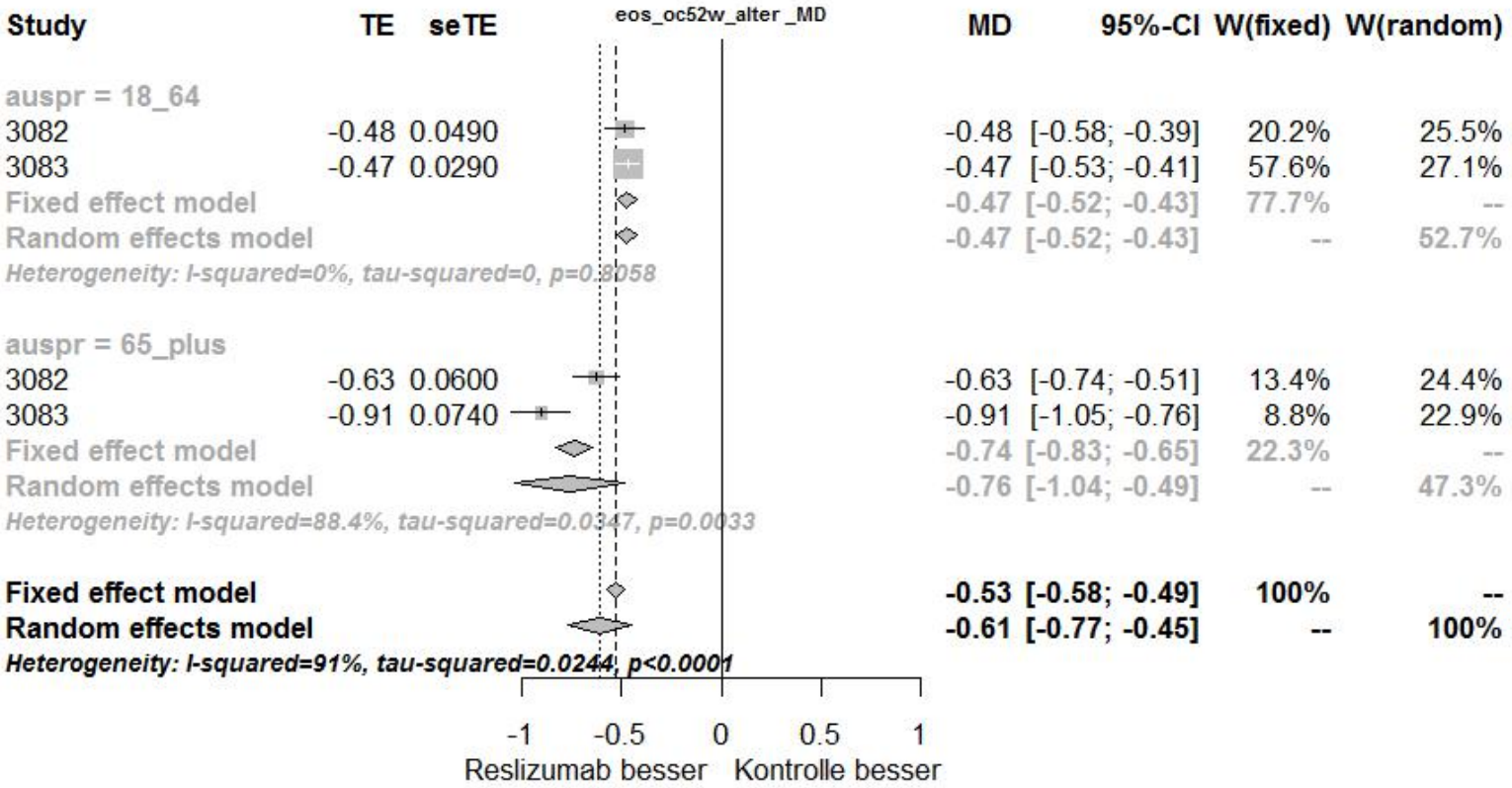


Abbildung 4-154: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

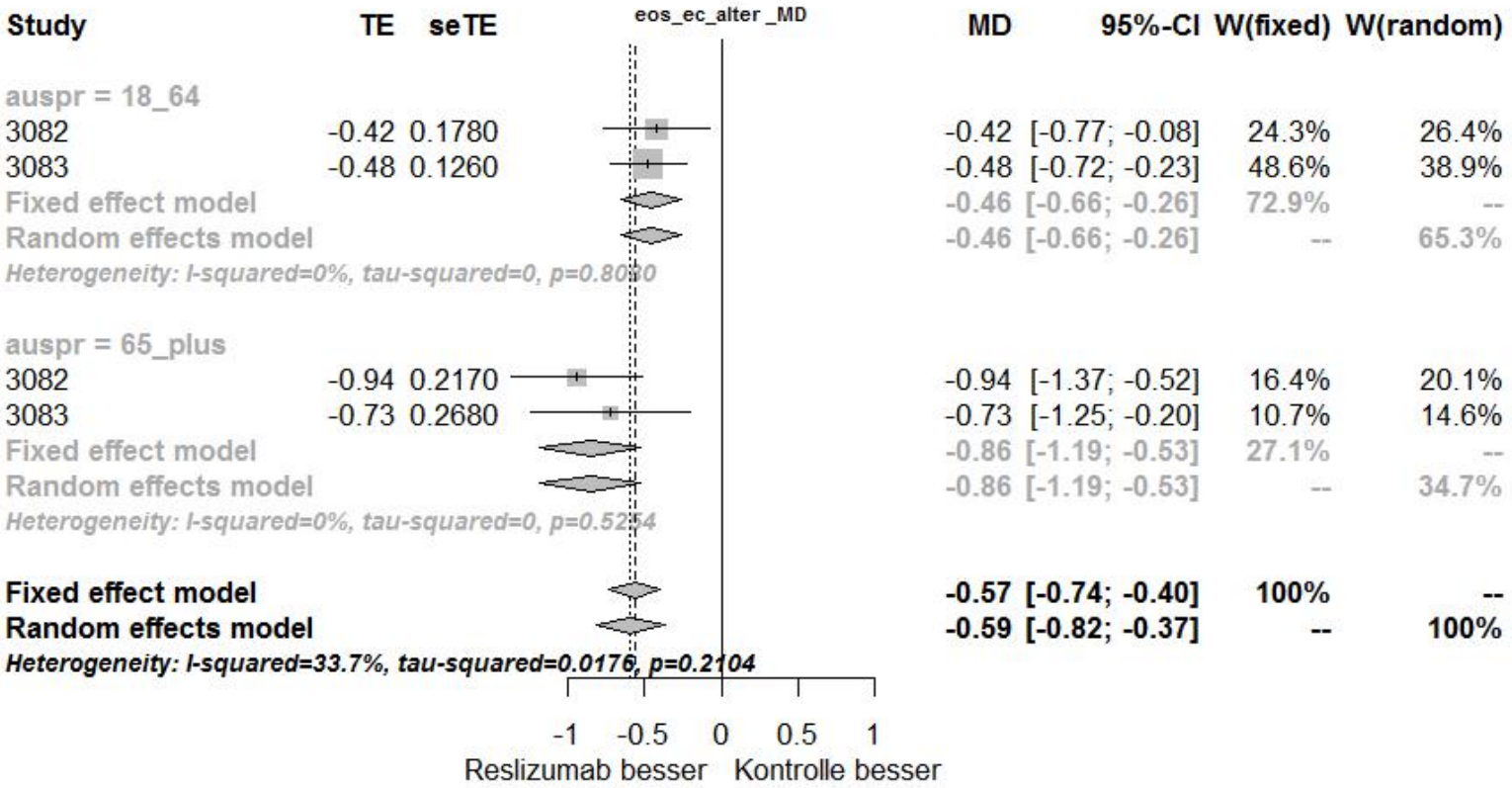


Abbildung 4-155: Meta-Analyse der Subgruppe „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

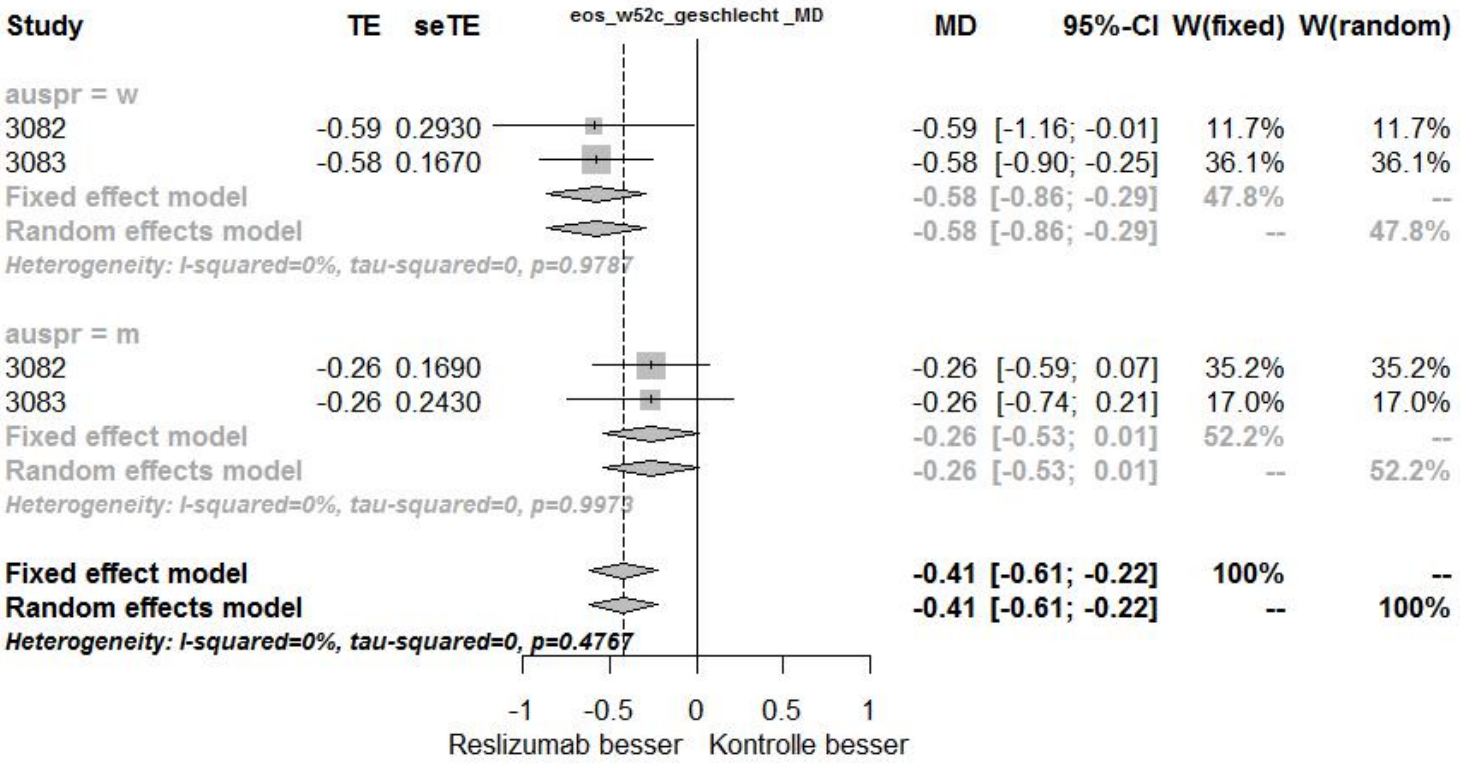


Abbildung 4-156: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

w = weiblich, m = männlich

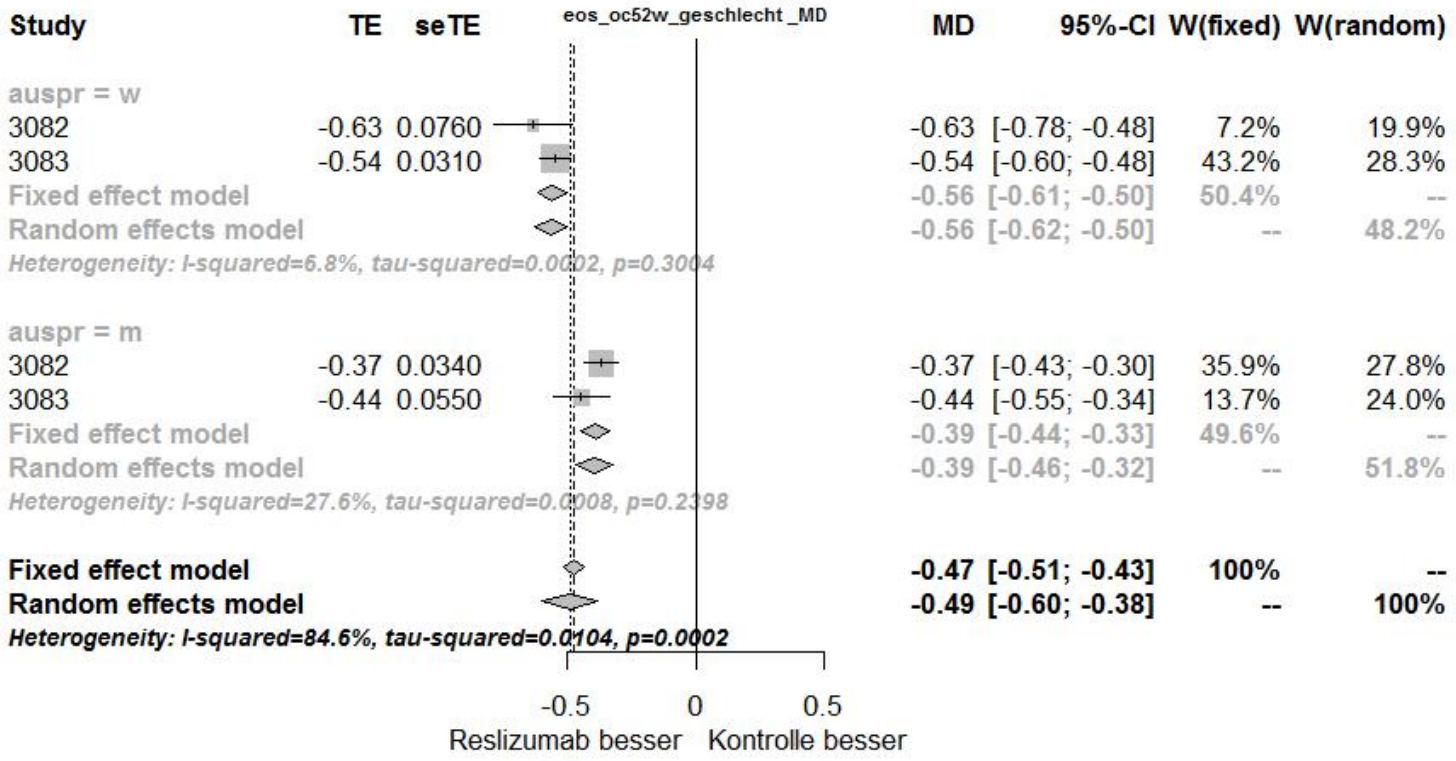


Abbildung 4-157: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

w = weiblich, m = männlich

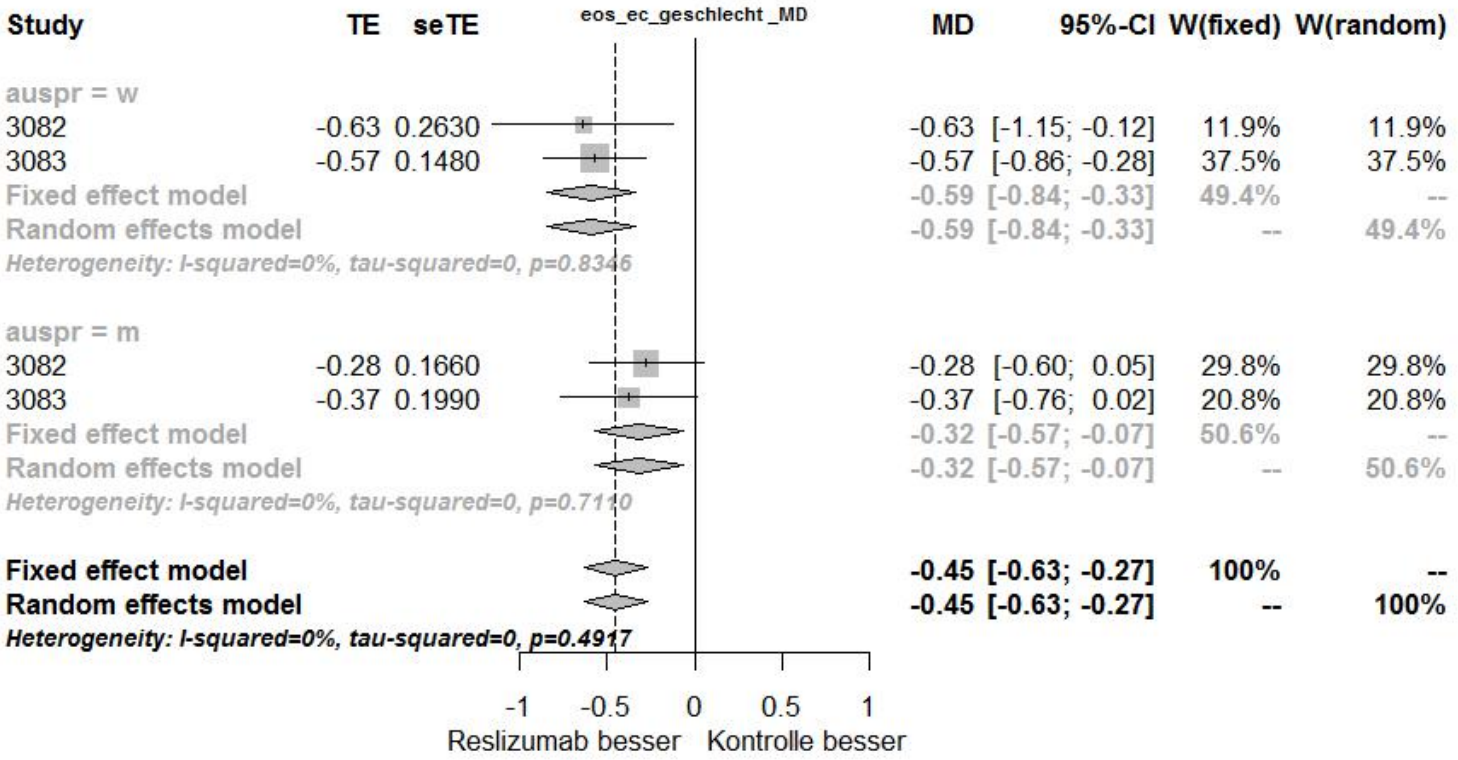


Abbildung 4-158: Meta-Analyse der Subgruppe „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

w = weiblich, m = männlich

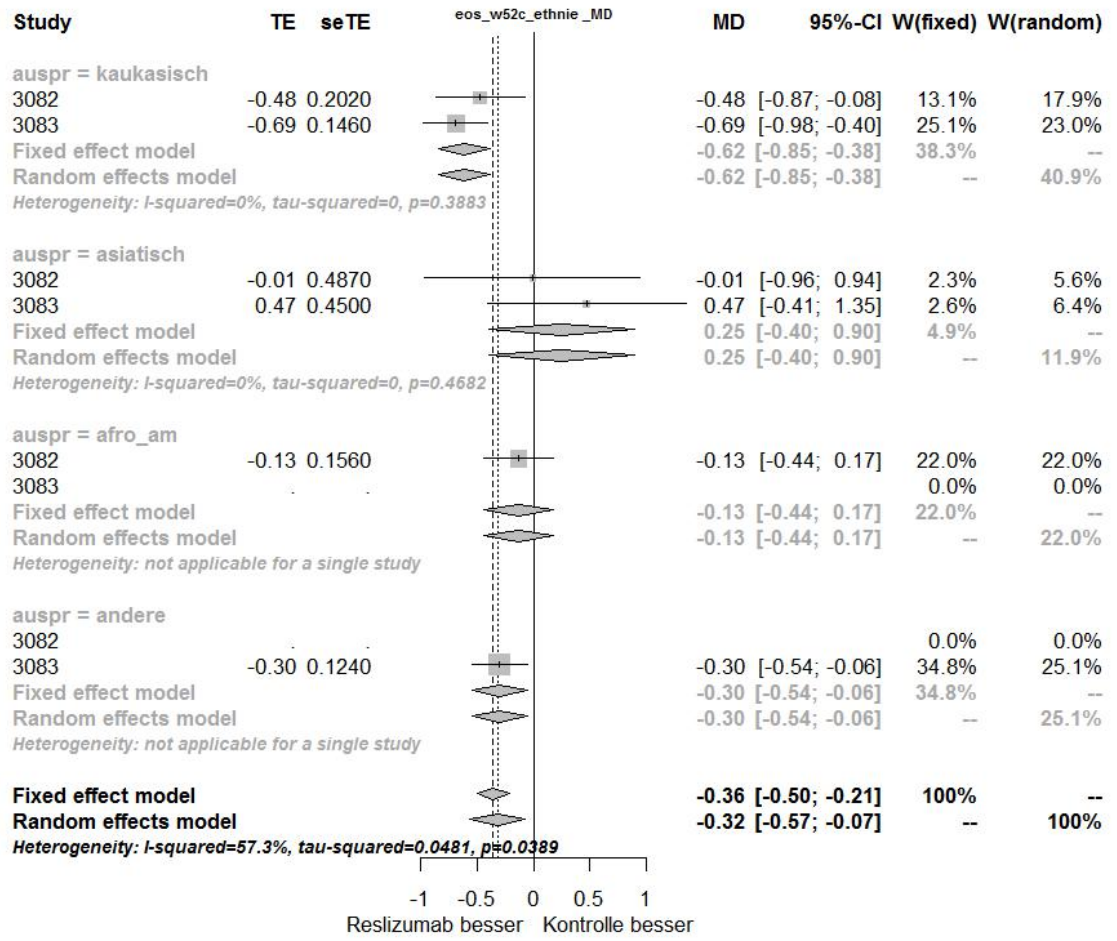


Abbildung 4-159: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

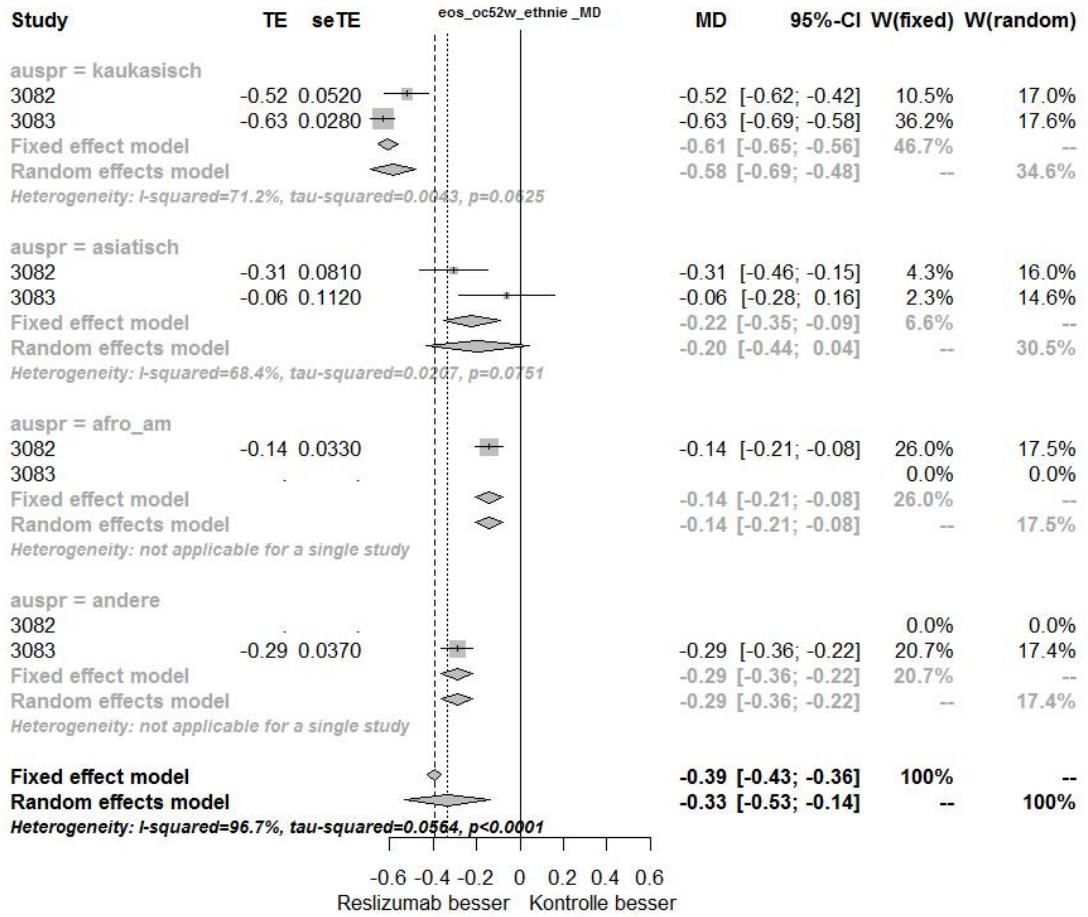


Abbildung 4-160: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn über 52 Wochen“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

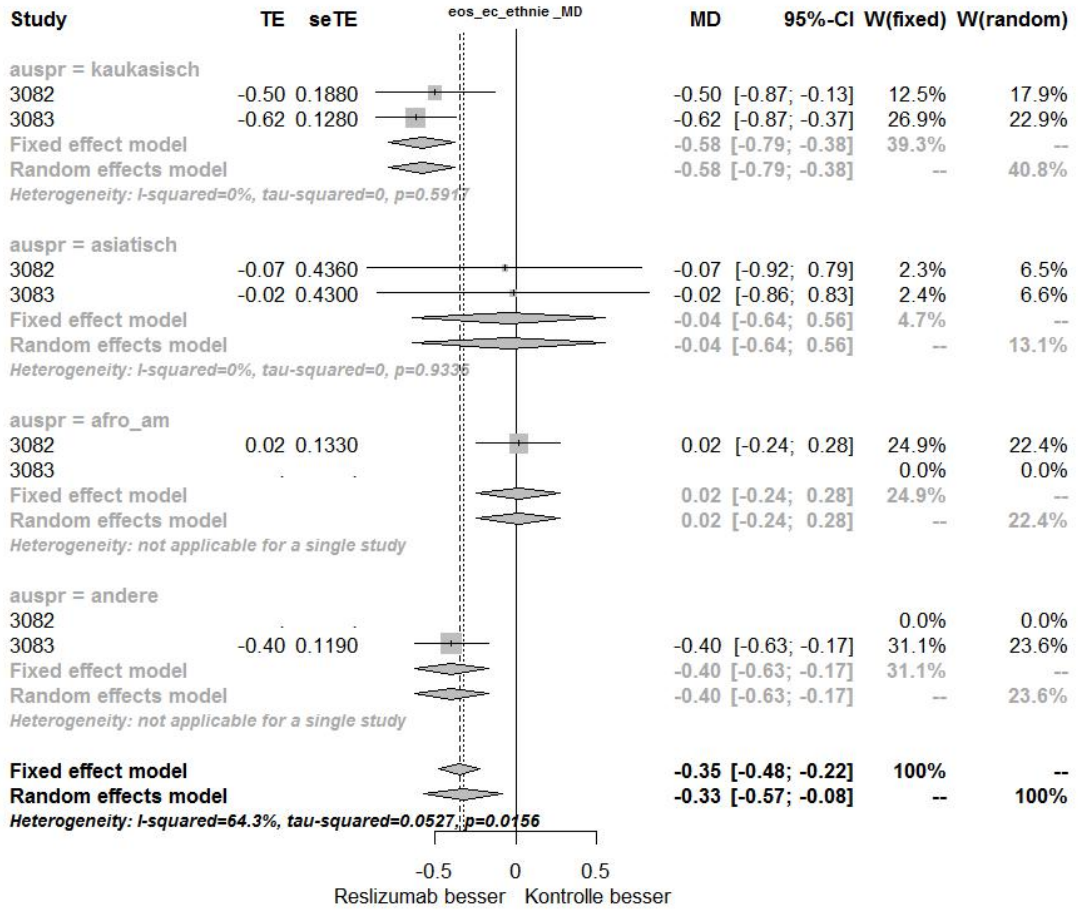


Abbildung 4-161: Meta-Analyse der Subgruppe „Ethnie“ für den Endpunkt „Veränderung der Anzahl an Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Studienende“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: MD

Die Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen für den Endpunkt „Anzahl der Bluteosinophilen“ werden unterstützend dargestellt.

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen für den Endpunkt **„Anzahl der Bluteosinophilen zu Woche 52“** wurde für die beiden Subgruppen Alter und Geschlecht, ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Ethnie beobachtet (Tabelle 4-148).

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Bluteosinophilen über 52 Wochen“** wurde für die drei Subgruppen Alter, Geschlecht und Ethnie beobachtet (Tabelle 4-148). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn beobachtet.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Anzahl der Bluteosinophilen zu Studienende“** wurde für die beiden Subgruppen Alter und Ethnie, ein Hinweis für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Geschlecht beobachtet (Tabelle 4-148).

Es lag keine Effektmodifikation durch die **Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn** vor (Abbildung 4-152). Sowohl Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung als auch Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zeigte einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Es lag keine Effektmodifikation durch das **Alter** vor (Abbildung 4-153 bis Abbildung 4-155). Sowohl Patienten im Alter von 18 – 64 Jahren als auch Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigten einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten zum Zeitpunkt „von Studienbeginn zu Woche 52“ lediglich Frauen einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-156 bis Abbildung 4-158). Zum Zeitpunkt „von Studienbeginn über 52 Wochen“ und „von Studienbeginn zu Studienende“ zeigten sowohl Frauen als auch Männer einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Bezüglich der möglichen Effektmodifikation durch die **Ethnie** zeigten Kaukasier einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Abbildung 4-159 bis Abbildung 4-161). Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Asiaten und Schwarzafrikaner bzw. Afroamerikaner zeigten keinen signifikanten Effekt. Patienten anderer Herkunft zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab.

4.3.1.3.2.26 Subgruppen – Einzelstudien: UEs

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,0589	0,8875	0,8311	0,1010	0,8454	0,0983	0,6891
C38072/3083	0,0403	0,4250	0,7399	0,1487	0,4048	0,5429	0,1592
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,4754	0,9192	0,8160	0,2179	0,9355	0,1257	0,7175
C38072/3083	0,1737	0,4808	0,7204	0,4496	0,4603	0,5527	0,5236
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,4192	0,9189	0,8209	0,7106	0,9271	0,1120	0,6471
C38072/3083	0,0769	0,4649	0,7111	0,1954	0,4079	0,5459	0,5209

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), UE = unerwünschtes Ereignis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-150: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppenergebnisse – UEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0589		
UEs	Tiotropium Ja	n	6 (7,8)	8 (10,0)
		# Patienten mit UE	6 (7,8)	7 (8,7)
		OR	0,3846 [0,0132; 11,1685] p = 0,5782	
	Tiotropium Nein	n	70 (92,1)	72 (90,0)
		# Patienten mit UE	61 (80,2)	57 (71,2)
		OR	0,5607 [0,2275; 1,3815] p = 0,2085	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0403; RR: 0,1737; ARR: 0,0769		
UEs	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	6 (10,1)
		# Patienten mit UE	6 (8,6)	4 (6,7)
		OR	0,1385 [0,0053; 3,6273] p = 0,2354	
		RR	0,6923 [0,3841; 1,2479] p = 0,2212	
		ARR	-0,2857 [-0,6887; 0,1173] p = 0,1646	
	Tiotropium Nein	n	63 (91,3)	53 (89,8)
		# Patienten mit UE	48 (69,5)	40 (67,7)
		OR	0,9615 [0,4097; 2,2565] p = 0,9282	
		RR	0,9906 [0,8058; 1,2177] p = 0,9283	
		ARR	-0,0072 [-0,1636; 0,1493] p = 0,9283	

Subgruppenergebnisse – UEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Geographische Region				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1010		
UEs	USA	n	12 (15,7)	14 (17,5)
		# Patienten mit UE	11 (14,4)	14 (17,5)
		OR	3,7826 [0,1405; 101,832]; p = 0,4284	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Patienten mit UE	34 (44,7)	22 (27,5)
		OR	**0,2696 [0,0834; 0,8713]; p = 0,0285**	
	Andere	n	25 (32,8)	32 (40,0)
		# Patienten mit UE	22 (28,9)	28 (35,0)
		OR	0,9545 [0,1932; 4,7172] p = 0,9545	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1487		
UEs	USA	n	4 (5,7)	4 (6,7)
		# Patienten mit UE	4 (5,7)	3 (5,0)
		OR	0,2593 [0,0079; 8,5189] p = 0,4487	
	Europa	n	46 (66,6)	41 (69,4)
		# Patienten mit UE	32 (46,3)	29 (49,1)
		OR	1,0573 [0,4212; 2,6540] p = 0,9056	
	Andere	n	19 (27,5)	14 (23,7)
		# Patienten mit UE	18 (26,0)	12 (20,3)
		OR	0,3333 [0,0271; 4,0983] p = 0,3908	

Subgruppenergebnisse – UEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Geschlecht				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0983; RR: 0,1257; ARR: 0,1120		
UEs	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Patienten mit UE	43 (56,5)	30 (37,5)
		OR	**0,2907 [0,0927; 0,9114] p = 0,0341**	
		RR	**0,7973 [0,6436; 0,9878] p = 0,0383**	
		ARR	**-0,1815 [-0,3432; -0,0199] p = 0,0277**	
	Männlich	n	28 (36,8)	38 (47,5)
		# Patienten mit UE	24 (31,5)	34 (42,5)
		OR	1,4167 [0,3221; 6,2306] p = 0,6449	
		RR	1,0439 [0,8663; 1,2578] p = 0,6518	
		ARR	0,0376 [-0,1246; 0,1998] p = 0,6497	
Ethnie				
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1592		
UEs	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit UE	40 (57,9)	33 (55,9)
		OR	0,9625 [0,3920; 2,3634] p = 0,9335	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)
		# Patienten mit UE	12 (17,3)	6 (10,1)
		OR	0,1733 [0,0062; 4,8818] p = 0,3035	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)

Subgruppenergebnisse – UEs (ohne Asthmaverschlechterung)

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		# Patienten mit UE	2 (2,8)	5 (8,4)
		OR	2,5000 [0,0998; 62,6084] p = 0,5771	

UE = unerwünschtes Ereignis, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, NBB = Nicht berechenbar, USA = Vereinigte Staaten von Amerika

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Gruppe „Andere“ berücksichtigt

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“** wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Geschlecht in Studie C38072/3082 (Tabelle 4-149). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation trat bei den beiden Subgruppen geographische Region und Ethnie auf, ein Beleg für eine Effektmodifikation wurde für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3083 beobachtet.

Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** zeigten weder Patienten mit Tiotropium-Anwendung als auch Patienten ohne Tiotropium-Anwendung einen signifikanten Effekt.
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** wiesen Europäer einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab in Studie C38072/3082 auf. Europäer spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.
In Bezug auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** wiesen Frauen in Studie C38072/3082 einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab auf.
In der Subgruppe **Ethnie** zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

4.3.1.3.2.27 Subgruppen – Meta-Analyse: UEs

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppe / p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,3369	0,5087	0,9492	0,9099	0,5626	0,5570	0,7439
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,4188	0,9177	0,7678	0,8252	0,4925	0,3875	0,9035

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), UE = unerwünschtes Ereignis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

Es lag kein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen für den Endpunkt **„UEs“** vor (Tabelle 4-151).

4.3.1.3.2.28 Subgruppen – Einzelstudien: Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,7376	0,8594	0,0272	0,0721	0,9626	0,0531	0,9933
C38072/3083	0,9090	0,3803	0,0715	0,0785	0,8980	0,0512	0,1531
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,7376	0,8575	0,0283	0,0723	0,9626	0,0536	0,9933
C38072/3083	0,9090	0,3824	0,0716	0,0792	0,8980	0,0519	0,1543
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,9795	0,9285	0,0518	0,2477	0,9911	0,1203	0,9998
C38072/3083	0,9946	0,4371	0,2639	0,0410	0,9983	0,0568	< 0,0001

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), UE = unerwünschtes Ereignis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-153: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppenergebnisse – Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0272; RR: 0,0283; ARR: 0,0518		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	26 (34,2)	13 (16,2)
		# Patienten mit UE	1 (1,3)	2 (2,5)
		OR	4,5455 [0,3720; 55,5446] p =0,2358	
		RR	4,0000 [0,3985; 40,1499] p = 0,2387	
		ARR	0,1154 [-0,0942; 0,3250] p = 0,2806	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Patienten mit UE	3 (3,9)	0 (0)
		OR	0,1005 [0,0051; 1,9919] p = 0,1316	
		RR	0,1071 [0,0057; 2,0286] p = 0,1366	
		ARR	-0,0613 [-0,1336; 0,0110] p = 0,0967	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0715; RR: 0,0716		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	8 (11,5)	10 (16,9)
		# Patienten mit UE	0 (0)	1 (1,6)
		OR	2,6842 [0,0959; 75,1242] p = 0,5613	
		RR	2,4545 [0,1131; 53,2492] p = 0,5673	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	61 (88,4)	49 (83,0)
		# Patienten mit UE	3 (4,3)	2 (3,3)

Subgruppenergebnisse – Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	0,8227 [0,1320; 5,1292] p = 0,8344	
		RR	0,8299 [0,1443; 4,7725] p = 0,8346	
Geographische Region				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0721; RR: 0,0723		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	USA	n	12 (15,7)	14 (17,5)
		# Patienten mit UE	2 (2,6)	0 (0)
		OR	0,1448 [0,0063; 3,3413] p = 0,2276	
		RR	0,1733 [0,0091; 3,2925] p = 0,2433	
	Europa	n	39 (51,3)	34 (42,5)
		# Patienten mit UE	2 (2,6)	1 (1,2)
		OR	0,5606 [0,0486; 6,4702] p = 0,6428	
		RR	0,5735 [0,0544; 6,0502] p = 0,6437	
	Andere	n	25 (32,8)	32 (40,0)
		# Patienten mit UE	0 (0)	1 (1,2)
		OR	2,4286 [0,0948; 62,1951] p = 0,5918	
		RR	2,3636 [0,1004; 55,6639] p = 0,5936	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0785; RR: 0,0792; ARR: 0,0410		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	USA	n	4 (5,7)	4 (6,7)
		# Patienten mit UE	0 (0)	0 (0)
		OR	NBB	
		RR	NBB	

Subgruppenergebnisse – Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	NBB	
	Europa	n	46 (66,6)	41 (69,4)
		# Patienten mit UE	1 (1,4)	3 (5,0)
		OR	3,5526 [0,3547; 35,5780] p = 0,2809	
		RR	3,3659 [0,3642; 31,1060] p = 0,2847	
		ARR	0,0514 [-0,0387; 0,1416] p = 0,2636	
	Andere	n	19 (27,5)	14 (23,7)
		# Patienten mit UE	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2414 [0,0107; 5,440] p = 0,3712	
		RR	0,2667 [0,0138; 5,1549] p = 0,3817	
		ARR	-0,0917 [-0,2627; 0,0794] p = 0,2936	
Geschlecht				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0531; RR: 0,0536; RR: 0,1203		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Weiblich	n	48 (63,1)	42 (52,5)
		# Patienten mit UE	3 (3,9)	0 (0)
		OR	0,1529 [0,007; 3,0492] p = 0,2188	
		RR	0,1628 [0,0087; 3,0634] p = 0,2254	
		ARR	-0,0598 [-0,1387; 0,0191] p = 0,1374	
	Männlich	n	28 (36,8)	38 (47,5)
		# Patienten mit UE	1 (1,3)	2 (2,5)
		OR	1,5000 [0,1292; 17,4141] p = 0,7458	

Subgruppenergebnisse – Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	1,4737 [0,1405; 15,4577] p = 0,7464	
		ARR	0,0169 [-0,0819; 0,1157] p = 0,7372	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0512; RR: 0,0519; ARR: 0,0568		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Weiblich	n	43 (62,3)	38 (64,4)
		# Patienten mit UE	1 (1,4)	3 (5,0)
		OR	3,6000 [0,3583; 36,1680] p = 0,2765	
		RR	3,3947 [0,3684; 31,2797] p = 0,2807	
		ARR	0,0557 [-0,0412; 0,1525] p = 0,2597	
	Männlich	n	26 (37,6)	21 (35,5)
		# Patienten mit UE	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2279 [0,0104; 5,0146] p = 0,3484	
		RR	0,2455 [0,0124; 4,8508] p = 0,3562	
		ARR	-0,0699 [-0,1957; 0,0560] p = 0,2765	
Ethnie				
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1531; RR: 0,1543; ARR: < 0,0001		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Kaukasier	n	54 (78,2)	45 (76,2)
		# Patienten mit UE	1 (1,4)	3 (5,0)
		OR	3,7857 [0,3799; 37,7273] p = 0,2564	
		RR	3,6000 [0,3877; 33,4249] p = 0,2599	
		ARR	0,0481 [-0,0331; 0,1294] p = 0,2456	
	Asiaten	n	12 (17,3)	7 (11,8)

Subgruppenergebnisse – Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		# Patienten mit UE	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,2800 [0,0117; 6,7178] p = 0,4324	
		RR	0,3250 [0,0178; 5,9414] p = 0,4484	
		ARR	-0,1298 [-0,4019; 0,1423] p = 0,3498	
	Andere*	n	3 (4,3)	6 (10,1)
		# Patienten mit UE	0 (0)	0 (0)
		OR	NBB	
		RR	NBB	
		ARR	NBB	

UE = unerwünschtes Ereignis, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, NBB = Nicht berechenbar, USA = Vereinigte Staaten von Amerika

* In der Gruppe „Schwarzafrikaner od. Afroamerikaner“ befand sich lediglich ein Patient. Dieser wurde in der Gruppe „Andere“ berücksichtigt

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs“** wurde für die beiden Subgruppen geographische Region und Geschlecht, ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-152). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die vier Subgruppen Schweregrad der Erkrankung, geographische Region, Geschlecht und Ethnie in Studie C38072/3083 beobachtet.

Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung,** der **geographische Region,** des **Geschlechts** und der **Ethnie** zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte (Tabelle 4-153).

4.3.1.3.2.29 Subgruppen – Meta-Analyse: Therapieabbrüche aufgrund UEs

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „Therapieabbrüche aufgrund UEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppe / **p-Wert Interaktionstest/Studie**	**Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn**	**Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn**	**Schweregrad der Erkrankung[a]**	**Geographische Region[a]**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**
	Ja vs. nein	**Ja vs. nein**	**Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA**	**USA vs. Europa vs. Andere**	**18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre**	**Weiblich vs. männlich**	**Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere**
Odds Ratio							
Meta-Analyse	1,0000	0,6551	0,1204	0,4517	1,000	0,9274	0,4575
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	1,0000	0,6614	0,1282	0,4710	1,0000	0,9313	0,4847

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting $beta_2$-agonist (langwirksames $Beta_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), UE = unerwünschtes Ereignis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse mITT [29]

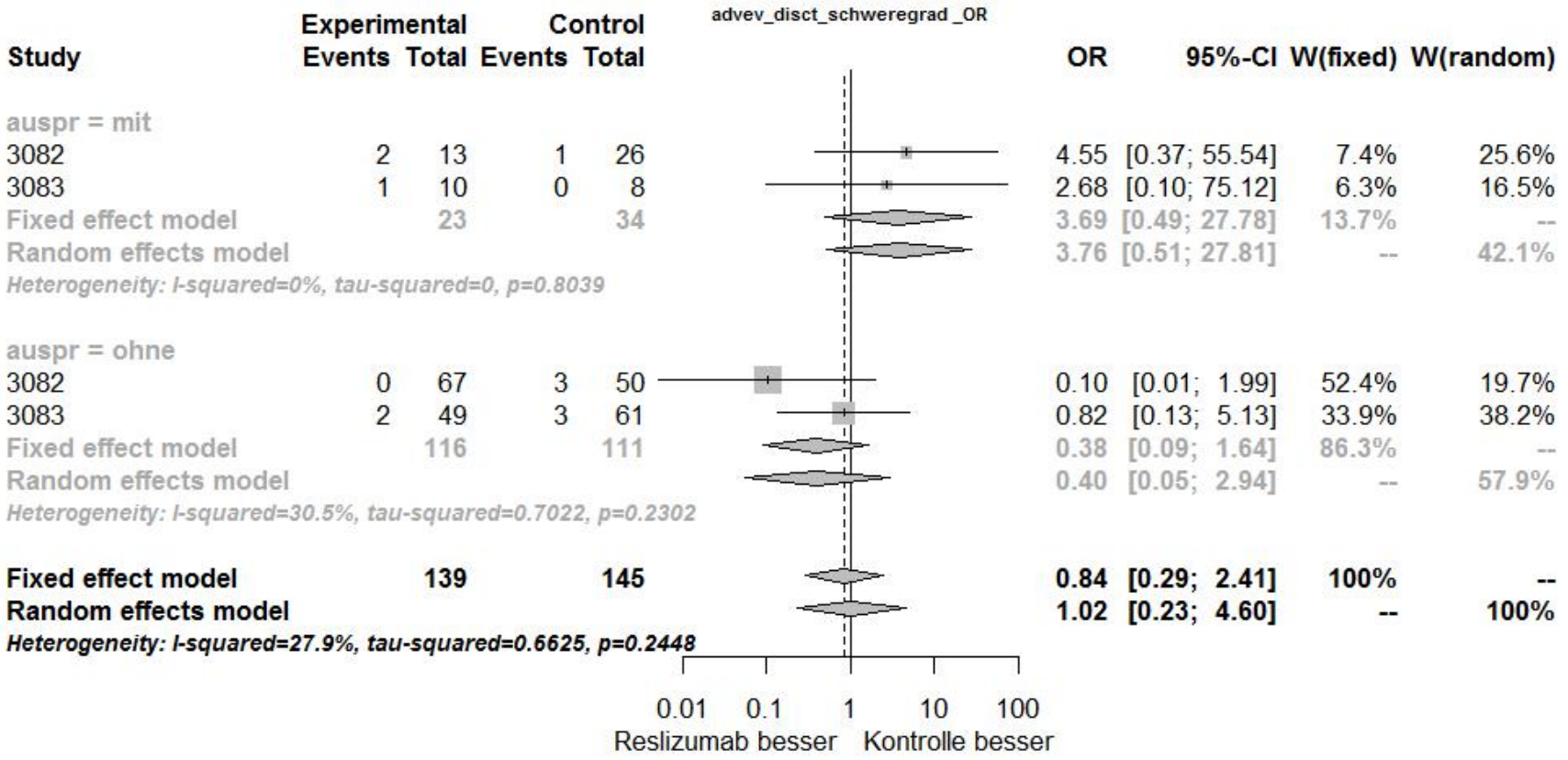


Abbildung 4-162: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

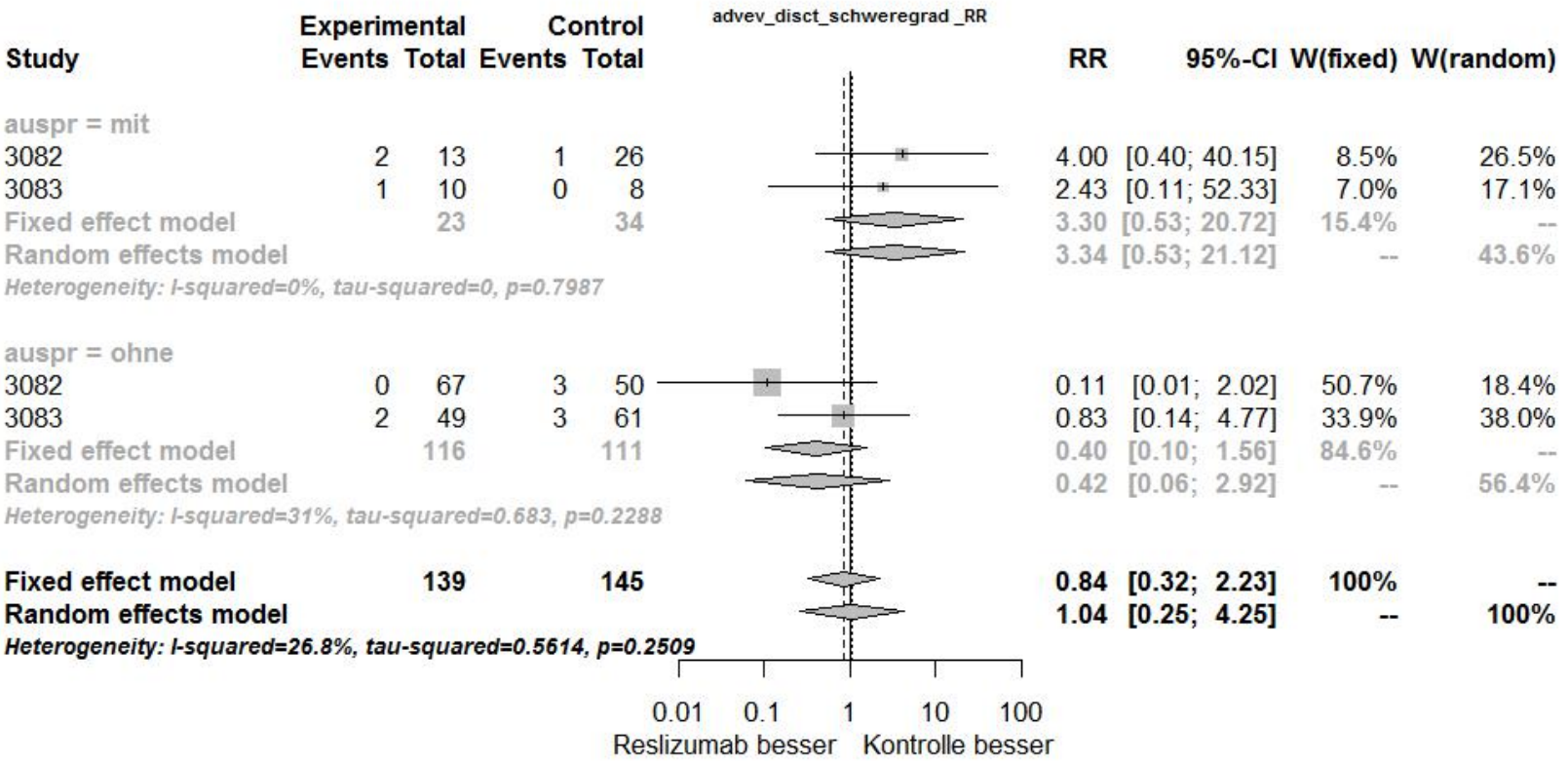


Abbildung 4-163: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen für den Endpunkt **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs“** wurde für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung beobachtet (Tabelle 4-154).

Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** zeigten weder Patienten mit einer ICS + LABA Behandlung noch Patienten mit einer ICS + LABA + OCS Behandlung einen signifikanten Effekt (Abbildung 4-162 und Abbildung 4-163).

4.3.1.3.2.30 Subgruppen – Einzelstudien: SUEs

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs (ohne Asthma-Verschlechterung)“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn Ja vs. nein	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn Ja vs. nein	Schweregrad der Erkrankung[a] Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	Geographische Region[a] USA vs. Europa vs. Andere	Alter 18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Geschlecht Weiblich vs. männlich	Ethnie Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
C38072/3082	0,0017	0,2107	0,0479	0,8728	0,0878	0,9085	0,1185
C38072/3083	0,1557	0,8804	0,6177	0,1737	0,5233	0,0605	0,9191
Relatives Risiko							
C38072/3082	0,0017	0,2139	0,0468	0,8721	0,0884	0,9023	0,1191
C38072/3083	0,1564	0,8787	0,6174	0,1742	0,5305	0,0610	0,9160
Absolute Risikoreduktion							
C38072/3082	0,0792	0,2524	0,0750	0,9637	0,1276	0,9486	0,2026
C38072/3083	0,0520	0,8900	0,6394	0,0352	0,5457	0,0386	0,9705

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Analyse mITT [30]

Tabelle 4-156: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppenergebnisse – SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0017; RR: 0,0017; ARR: 0,0792		
SUEs	Tiotropium Ja	n	6 (7,8)	8 (10,0)
		# Patienten mit SUE	0 (0)	1 (1,2)
		OR	2,6000 [0,0895; 75,4987] p = 0,5782	
		RR	2,3333 [0,1111; 48,9960] p = 0,5854	
		ARR	0,0952 [-0,2141; 0,4046] p = 0,5462	
	Nein	n	70 (92,1)	72 (90,0)
		# Patienten mit SUE	12 (15,7)	4 (5,0)
		OR	**0,2843 [0,0870; 0,9295] p = 0,0374**	
		RR	**0,3241 [0,1098; 0,9569] p = 0,0414**	
		ARR	**-0,1159 [-0,2188; -0,0129] p = 0,0274**	
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1557; RR: 0,1564; ARR: 0,0520		
SUEs	Tiotropium Ja	n	6 (8,6)	6 (10,1)
		# Patienten mit SUE	2 (2,8)	0 (0)
		OR	0,1385 [0,0053; 3,6273] p = 0,2354	
		RR	0,2000 [0,0116; 3,4574] p = 0,2684	
		ARR	-0,2857 [-0,6887; 0,1173] p = 0,1646	
	Tiotropium Nein	n	63 (91,3)	53 (89,8)
		# Patienten mit SUE	5 (7,2)	6 (10,1)

Subgruppenergebnisse – SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		OR	1,4809 [0,4253; 5,1564] p = 0,5374	
		RR	1,4264 [0,4611; 4,4122] p = 0,5376	
		ARR	0,0338 [-0,0745; 0,1422] p = 0,5403	
Schweregrad der Erkrankung				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0479; RR: 0,0468; ARR: 0,0750		
SUEs	Hochdosierte ICS + LABA + OCS	n	26 (34,2)	13 (16,2)
		# Patienten mit SUE	4 (5,2)	3 (3,7)
		OR	1,6500 [0,3096; 8,7935] p = 0,5575	
		RR	1,5000 [0,3925; 5,7330] p = 0,5534	
		ARR	0,0769 [-0,1908; 0,3447] p = 0,5734	
	Hochdosierte ICS + LABA	n	50 (65,7)	67 (83,7)
		# Patienten mit SUE	8 (10,5)	2 (2,5)
		OR	**0,1615 [0,0327; 0,7980] p = 0,0253**	
		RR	**0,1866 [0,0414; 0,8408] p = 0,0288**	
		ARR	**-0,1301 [-0,2396; -0,0207] p = 0,0198**	
Geographische Region				
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1737; RR: 0,1742; ARR: 0,0352		
SUEs	USA	n	4 (5,7)	4 (6,7)
		# Patienten mit UE	1 (1,4)	0 (0)
		OR	0,2593 [0,0079; 8,5189] p = 0,4487	
		RR	0,3333 [0,0174; 6,3742] p = 0,4656	

Subgruppenergebnisse – SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		ARR	-0,2000 [-0,6801; 0,2801] p = 0,4142	
	Europa	n	46 (66,6)	41 (69,4)
		# Patienten mit UE	4 (5,7)	5 (8,4)
		OR	1,4583 [0,3639; 5,8440] p = 0,5942	
		RR	1,4024 [0,4036; 4,8735] p = 0,5946	
		ARR	0,0350 [-0,0941; 0,1641] p = 0,5952	
	Andere	n	19 (27,5)	14 (23,7)
		# Patienten mit UE	2 (2,8)	1 (1,6)
		OR	0,6538 [0,0533; 8,0196] p = 0,7397	
		RR	0,6786 [0,0681; 6,7620] p = 0,7410	
		ARR	-0,0338 [-0,2268; 0,1591] p = 0,7311	
Alter				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0878; RR: 0,0884; ARR: 0,1276		
SUEs	18 – 64 Jahre	n	72 (94,7)	75 (93,7)
		# Patienten mit SUE	10 (13,1)	5 (6,2)
		OR	0,4429 [0,1435; 1,3663] p = 0,1565	
		RR	0,4800 [0,1725; 1,3360] p = 0,1599	
		ARR	-0,0722 [-0,1700; 0,0256] p = 0,1479	
	≥ 65 Jahre	n	4 (5,2)	5 (6,2)
		# Patienten mit SUE	2 (2,6)	0 (0)
		OR	0,0909 [0,0031; 2,6822] p = 0,1649	

Subgruppenergebnisse – SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)				
			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
		RR	0,1667 [0,0102; 2,7267] p = 0,2089	
		ARR	-0,4167 [-0,9076; 0,0742] p = 0,0962	
Geschlecht				
C38072/3083		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,0605; RR: 0,0610; ARR: 0,0386		
SUEs	Weiblich	n	43 (62,3)	38 (64,4)
		# Patienten mit SUE	4 (5,7)	6 (10,1)
		OR	1,8281 [0,4745; 7,0433] p = 0,3807	
		RR	1,6974 [0,5177; 5,5656] p = 0,3825	
		ARR	0,0649 [-0,0800; 0,2097] p = 0,3800	
	Männlich	n	26 (37,6)	21 (35,5)
		# Patienten mit SUE	3 (4,3)	0 (0)
		OR	0,1561 [0,0076; 3,2010] p = 0,2282	
		RR	0,1753 [0,0096; 3,2161] p = 0,2408	
		ARR	-0,1069 [-0,2481; 0,0343] p = 0,1378	
Ethnie				
C38072/3082		p-Wert des Interaktionstests: OR: 0,1185; RR: 0,1191		
SUEs	Kaukasier	n	68 (89,4)	69 (86,2)
		# Patienten mit SUE	9 (11,8)	4 (5,0)
		OR	0,4034 [0,1180; 1,3794] p = 0,1478	
		RR	0,4380 [0,1416; 1,3548] p = 0,1519	
	Schwarzafrikaner od. Afro-	n	4 (5,2)	3 (3,7)

Subgruppenergebnisse – SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)

			SoC + Placebo N = 76 bzw. N = 69	**SoC + Reslizumab N = 80 bzw. N = 59**
	Amerikaner	# Patienten mit SUE	2 (2,6)	0 (0)
		OR	0,1429 [0,0046; 4,4686] p = 0,2680	
		RR	0,2500 [0,0162; 3,8601] p = 0,3208	
	Asiaten	n	4 (5,2)	8 (10,0)
		# Patienten mit SUE	1 (1,3)	1 (1,2)
		OR	0,4286 [0,0196; 9,3646] p = 0,5903	
		RR	0,5000 [0,0411; 6,0822] p = 0,5866	

SUE = schwerwiegendes Ereignis, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, ARR = Absolute Risikoreduktion, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Analyse mITT [30]

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den Endpunkt **„SUEs“** wurde für die drei Subgruppen Schweregrad der Erkrankung, Alter und Ethnie, ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn in Studie C38072/3082 beobachtet (Tabelle 4-155). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation wurde für die drei Subgruppen Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn, geographische Region und Geschlecht in Studie C38072/3083 beobachtet.

In den Subgruppen **Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn** lag bei Patienten ohne Tiotropium-Anwendung ein statisch signifikanter Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab vor (Tabelle 4-156).
Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** zeigten Patienten mit einer ICS + LABA Behandlung einen signifikanten Effekt zugunsten von SoC + Reslizumab (Tabelle 4-156). Patienten mit einer ICS + LABA + OCS Behandlung zeigten keinen signifikanten Effekt.
Hinsichtlich der Effektmodifikation durch die **geographische Region** zeigten sich keine signifikanten Effekte.
Bezüglich der möglichen Effektmodifikation durch das **Alter** wiesen weder 18 – 64-Jährige noch ≥ 65-Jährige einen signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-156).
In Bezug auf die mögliche Effektmodifikation durch das **Geschlecht** zeigten weder Frauen noch Männer einen signifikanten Effekt (Tabelle 4-156).
In der Subgruppe **Ethnie** wies die für Deutschland relevante Population der Kaukasier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SoC + Reslizumab auf.

4.3.1.3.2.31 Subgruppen – Meta-Analyse: SUEs

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse „SUEs (ohne Asthmaverschlechterung)“

Subgruppe p-Wert Interaktionstest/Studie	Anwendung von Tiotropium zu Studienbeginn	Anwendung von LTRA oder Chromonen zu Studienbeginn	Schweregrad der Erkrankung[a]	Geographische Region[a]	Alter	Geschlecht	Ethnie
	Ja vs. nein	Ja vs. nein	Hochdosierte ICS[1] + LABA + OCS vs. hochdosierte ICS + LABA	USA vs. Europa vs. Andere	18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	Weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Schwarzafrikaner od. Afro-Amerikaner vs. Asiaten vs. Andere
Odds Ratio							
Meta-Analyse	0,9543	0,5515	0,1526	0,5072	0,4039	0,2849	0,6945
Relatives Risiko							
Meta-Analyse	0,9683	0,5376	0,1453	0,5294	0,5045	0,3036	0,7819

[a] a priori definierte Subgruppen

[1] Gemäß deutscher Fachinformationen, NVL und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,20$

LTRA = Leukotrien-Antagonisten, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), SUE = unerwünschtes Ereignis, NVL = Nationale Versorgungsleitlinie, GINA = Global Initiative for Asthma

Quelle: Meta-Analyse

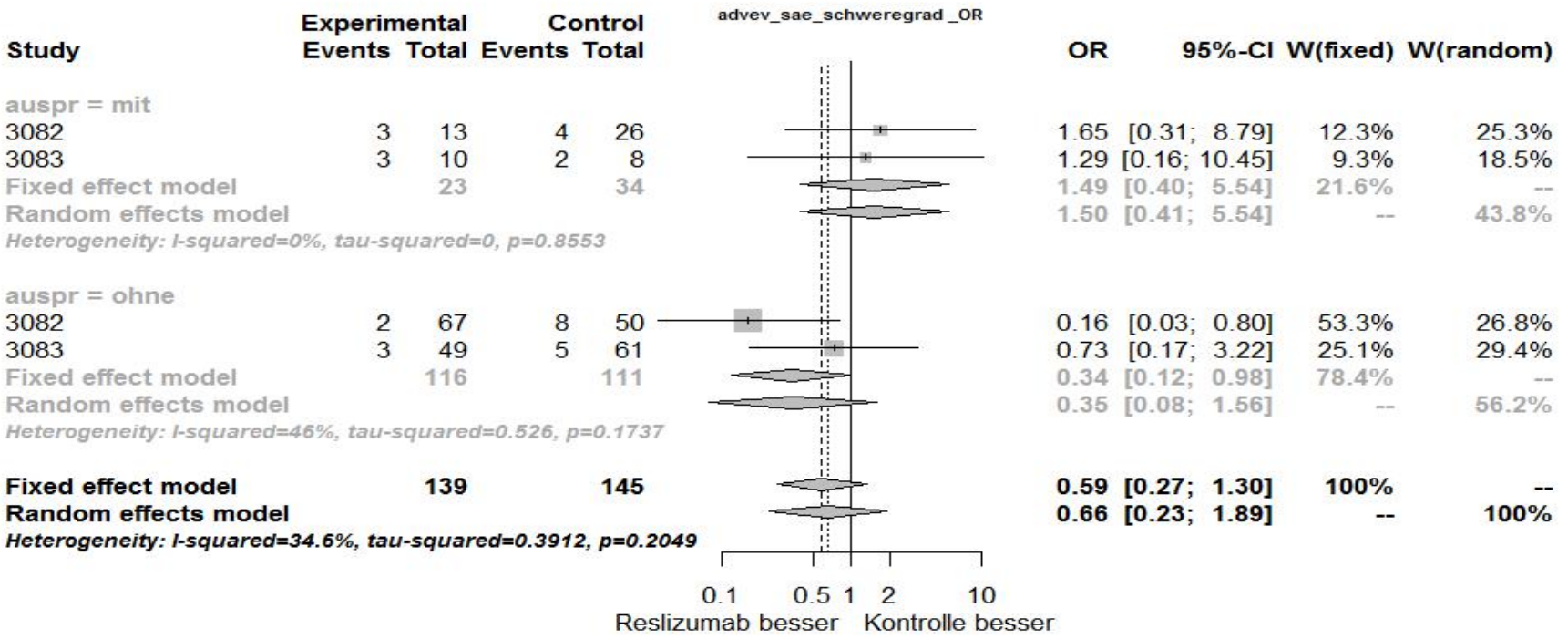


Abbildung 4-164: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „SUEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: OR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

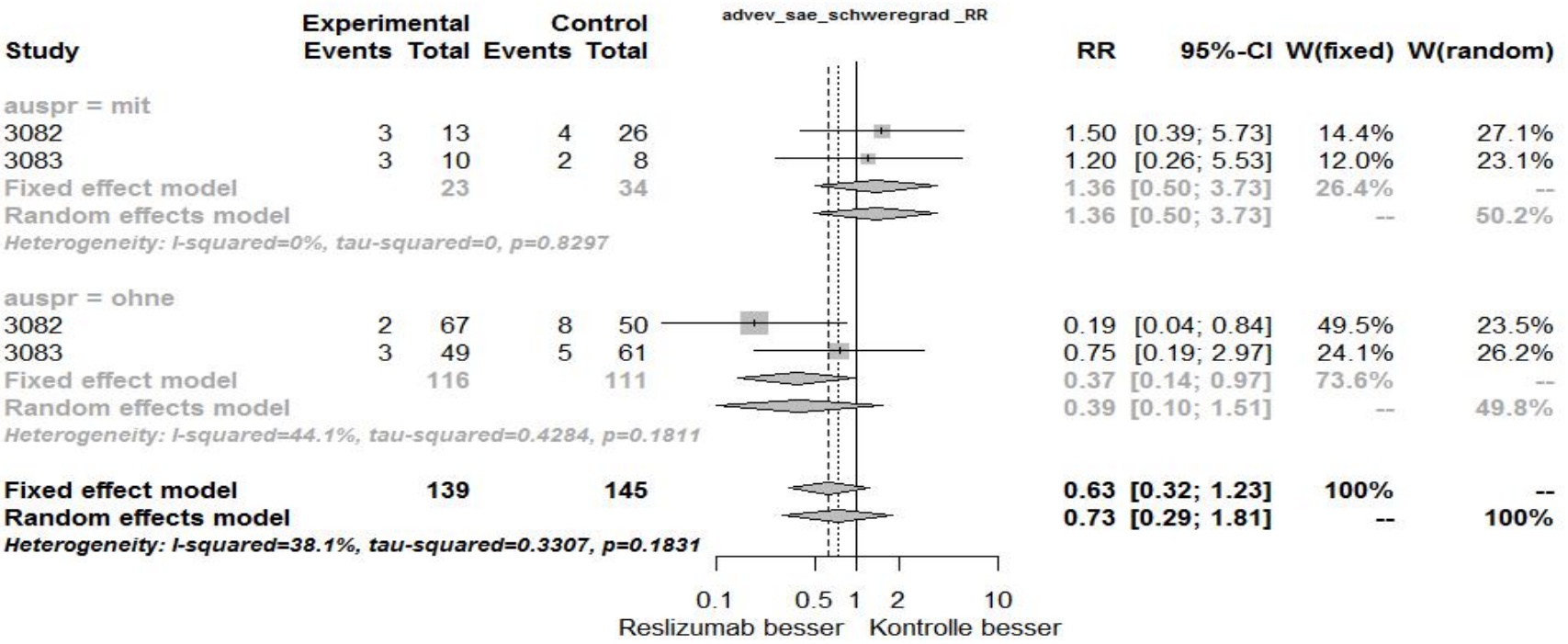


Abbildung 4-165: Meta-Analyse der Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „SUEs“ aus RCT; SoC + Reslizumab versus SoC + Placebo, Effektschätzer: RR

mit = Hochdosierte ICS + LABA + OCS, ohne = Hochdosierte ICS + LABA

Ein Hinweis für eine Effektmodifikation im Rahmen von Meta-Analysen für den Endpunkt **„SUEs“** wurde für die Subgruppe Schweregrad der Erkrankung beobachtet (Tabelle 4-157).

Hinsichtlich der möglichen Effektmodifikation durch den **Schweregrad der Erkrankung** zeigten weder Patienten mit einer ICS + LABA Behandlung noch Patienten mit einer ICS + LABA + OCS Behandlung einen signifikanten Effekt (Abbildung 4-164 und Abbildung 4-165).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Studien C38072/3082 und C38072/3083 waren randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab in der Dosierung 3,0 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen und Erwachsenen mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten.

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Reslizumab als Zusatztherapie für erwachsene Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten, welche trotz hochdosierter ICS und LABA ein unkontrolliertes Asthma aufweisen. Die Zielpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die zulassungskonform therapiert wurden und die Vorgaben hinsichtlich der vom G-BA bestimmten zVT erfüllen (mITT-Population).

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgte insgesamt über sieben verschiedene Endpunkte.

Asthmaexazerbationen

Die Kontrolle von Symptomen wurde anhand klinischer Asthmaexazerbationen (clinical asthma exacerbations [CAEs]) über 52 Wochen anhand der folgenden Endpunkte erhoben:

- Anzahl der Patienten mit CAEs,
- Häufigkeit von CAEs,
- Zeit bis zur ersten CAE.

Eine Exazerbation wurde als CAE definiert, sobald diese zu mindestens einer der folgenden Ereignisse führte:

- Hospitalisierung,
- Notfallbehandlung,
- ungeplanter Arztbesuch.

Zusätzlich wurden noch die folgenden a priori geplanten kombinierten Endpunkte ausgewertet:

- Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung,
- Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch,
- Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch.

Asthmabezogene Symptomatik

Die asthmabezogene Symptomatik wurde anhand des validierten Asthma Symptom Utility Index (ASUI) erhoben. Der ASUI-Score wurde über die gesamte Studiendauer bewertet.

Asthmakontrolle

Inwieweit das Asthma kontrolliert oder unkontrolliert ist, kann anhand des validierten Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5-Scores (post hoc) und -7-Score erfasst werden. Der ACQ-5-Score beinhaltet im Vergleich zum ACQ-7 nicht die Parameter Anwendung von kurzwirksamen $Beta_2$-Sympathomimetikum (SABA) und forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1). Der Gesamtscore von 0 spiegelt vollständig kontrolliertes Asthma wider, ein Gesamtscore von 6 hingegen hochgradig unkontrolliertes Asthma.

Anzahl der Bluteosinophilen

Patienten, deren Asthma durch erhöhte Eosinophilenwerte im Blut gekennzeichnet ist, zeigen häufig eine ausgeprägte, schwer zu kontrollierende Symptomatik mit häufigen Exazerbationen [22-24], die mit einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergehen [5]. Die Berücksichtigung von Bluteosinophilen kann eine individualisierte Behandlung und das Management von Asthma erleichtern [25].

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)-Scores erhoben.

Für die Morbiditätsendpunkte ASUI, ACQ-5, ACQ-7, Anzahl der Bluteosinophilen und den Lebensqualitätsendpunkt AQLQ wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung
- Veränderung des jeweiligen Scores über die Zeit

Folgende Zeitpunkte wurden für diese Endpunkte erhoben:

- die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52,
- die Veränderung von Studienbeginn über die gesamten 52 Wochen (beinhaltet alle 52 Wochen) und

- die Veränderung von Studienbeginn zu Studienende (Zeitpunkt der letzten Beobachtung).

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt in der 52-wöchigen Behandlungsphase über die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UEs)“, „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ sowie „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)“.

Eine Übersicht der Ergebnisse des Vergleichs von SoC + Reslizumab und SoC + Placebo aus den Zulassungsstudien C38072/3082 und C38072/3083 wurde in Tabelle 4-158: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien C38072/3082 und C38072/3083 dargestellt.

Tabelle 4-158: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien C38072/3082 und C38072/3083

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Mortalität				
C38072/3082	Gesamtmortalität	NBB	Kein Todesfall während der Studienlaufzeit	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3083		NBB	Kein Todesfall während der Studienlaufzeit	
Morbidität: Anzahl der Patienten mit klinischen Asthmaexazerbationen (clinical asthma exacerbations [CAEs][2])				
C38072/3082	Hospitalisierung	3 (3,9) vs. 2 (2,5) (n [%]) OR: 0,6239 [0,101; 3,841] p = 0,6110 RR: 0,6333 [0,109; 3,687] p = 0,6113 ARR: -0,0145 [-0,070; 0,041] p = 0,6096	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	2 (2,9) vs. 1 (1,7) OR: 0,5776 [0,051; 6,535] p = 0,6574 RR: 0,5847 [0,054; 6,288] p = 0,6579 ARR: -0,0120 [-0,064; 0,039] p = 0,6469		
Meta-Analyse	Hospitalisierung	OR: 0,6069 [0,1417; 2,5989] p = 0,5009 RR: 0,6156 [0,1496; 2,5339] p = 0,5016	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Notfallbehandlung	6 (7,9) vs. 4 (5,0) OR: 0,6140 [0,166; 2,267] p = 0,4643 RR: 0,6333 [0,186; 2,157] p = 0,4651 ARR: -0,0289 [-0,106; 0,048] p = 0,4623	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	3 (4,3) vs. 1 (1,7) OR: 0,3793 [0,038; 3,748] p = 0,4068 RR: 0,3898 [0,042; 3,649] p = 0,4090 ARR: -0,0265 [-0,085; 0,032] p = 0,3726		
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	OR: 0,5456 [0,1754; 1,6968] p = 0,2953 RR: 0,5662 [0,1933; 1,6585] p = 0,2996	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	21 (27,6) vs. 15 (18,8) OR: 0,6044 [0,284; 1,284] p = 0,1904 RR: 0,6786 [0,379; 1,216] p = 0,1927 ARR: -0,0888 [-0,221; 0,043] p = 0,1872	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten**.**	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	13 (18,8) vs. 8 (13,6) OR: 0,6757 [0,259; 1,763] p = 0,4230 RR: 0,7197 [0,320; 1,6179] p = 0,4256 ARR: -0,0528 [-0,180; 0,074] p = 0,4153		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,6307 [0,3487; 1,1407] p = 0,1273 RR: 0,6924 [0,4313; 1,1114] p = 0,1279	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	8 (10,5) vs. 6 (7,5) OR: 0,6892 [0,227; 2,088] p = 0,5104 RR: 0,7125 [0,259; 1,958] p = 0,5110 ARR: -0,0303 [-0,120; 0,060] p = 0,5096	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	4 (5,8) vs. 2 (3,4) OR: 0,5702 [0,101; 3,230] p = 0,5255 RR: 0,5847 [0,111; 3,080] p = 0,5267 ARR: -0,0241 [-0,096; 0,048] p = 0,5118		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	OR: 0,6523 [0,2563; 1,6600] p = 0,3700 RR: 0,6755 [0,2848; 1,6019] p = 0,3732	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter	25 (32,9) vs. 17 (21,3) OR: 0,5505 [0,268; 1,129] p = 0,1033 RR: 0,6460 [0,380; 1,098] p = 0,1062 ARR: -0,1164 [-0,255; 0,022] p = 0,0995	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od.	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Arztbesuch		ungeplanten Arztbesuch führten.	
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	15 (21,7) vs. 9 (15,3) OR: 0,6480 [0,260; 1,612] p = 0,3509 RR: 0,7017 [0,332; 1,485] p = 0,3544 ARR: -0,0648 [-0,199; 0,069] p = 0,3420		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,5860 [0,3333; 1,0301] p = 0,0633 RR: 0,6641 [0,4307; 1,0238] p = 0,0638	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	26 (34,2) vs. 19 (23,8) OR: 0,5990 [0,298; 1,206] p = 0,1512 RR: 0,6942 [0,420; 1,146] p = 0,1537 ARR: -0,1046 [-0,246; 0,037] p = 0,1479	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter	16 (23,2) vs. 10 (16,9) OR: 0,6760 [0,280; 1,631] p = 0,3834 RR: 0,7309 [0,360; 1,486] p = 0,3866 ARR: -0,0624 [-0,201; 0,076] p = 0,3760		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Arztbesuch			
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,6277 [0,3629; 1,0856] p = 0,0957 RR: 0,7062 [0,4690; 1,0636] p = 0,0960	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei Anzahl Patienten mit CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
Morbidität: Häufigkeit von CAEs[1]				
C38072/3082	Hospitalisierung	0,0000 [0,0000; ∞] vs. 0,0000 [0,0000; ∞] (adjustierte CAE Rate [95 %-KI]) Rate Ratio = 0,6204 [0,1022; 3,7679] p = 0,6040	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	0,0000 [0,0000; 0,0000] vs. 0,0000 [0,0000; 0,0000] Rate Ratio = 0,3999 [0,0261; 6,1297] p = 0,5105		
Meta-Analyse	Hospitalisierung	IRR = 0,5429 [0,1242; 2,3726] p = 0,4169	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Notfallbehandlung	0,1943 [0,0555; 0,6806] vs. 0,0762 [0,0187; 0,3100] Rate Ratio = 0,3920 [0,0781; 1,9671] p = 0,2552	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs,	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Notfallbehandlung	0,0000 [NBB] vs. 0,0000 [NBB] Rate Ratio = 0,3713 [0,0383; 3,5946] p = 0,3923	die zu einer Notfallbehandlung führten.	
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	IRR = 0,3849 [0,1061; 1,3964] p = 0,1465	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	0,3308 [0,1705; 0,6421] vs. 0,2199 [0,1095; 0,4414] Rate Ratio = 0,6646 [0,3277; 1,3479] p = 0,2574	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	0,3258 [0,0892; 1,1896] vs. 0,2169 [0,0515; 0,9140] Rate Ratio = 0,6658 [0,2384; 1,8589] p = 0,4374		
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,6650 [0,3758; 1,1767] p = 0,1612	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	0,2100 [0,0754; 0,5853] vs. 0,0944 [0,0294; 0,3031] Rate Ratio = 0,4496 [0,1243; 1,6257] p = 0,2229	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od.	0,0000 [0,0000; 0,0000] vs. 0,0000 [0,0000; 0,0000] Rate Ratio = 0,4643 [0,0766; 2,8150] p = 0,4040		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Notfallbehandlung			
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	IRR = 0,4545 [0,1630; 1,2674] p = 0,1318	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,5078 [0,2835; 0,9095] vs. 0,2869 [0,1523; 0,5401] Rate Ratio = 0,5649 [0,2914; 1,0949] p = 0,0908	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,3836 [0,1126; 1,3068] vs. 0,2379 [0,0606; 0,9345] Rate Ratio = 0,6202 [0,2356; 1,6324] p = 0,3333		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,5820 [0,3407; 0,9940] p = 0,0475	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,5264 [0,3001; 0,9234] vs. 0,2984 [0,1617; 0,5507] Rate Ratio = 0,5669 [0,3007; 1,0688] p = 0,0794	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,3847 [0,1181; 1,2529] vs. 0,2364 [0,0640; 0,8730] Rate Ratio = 0,6144 [0,2468; 1,52949 p = 0,2952		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,5820 [0,3494; 0,9694] p = 0,0376	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
Morbidität: Zeit bis zur ersten CAE				
C38072/3082	Hospitalisierung	97,1 % [89,0; 99,3] vs. 97,5 % [90,4; 99,4] (Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden [95 %-KI]) HR = 0,6320 [0,1056; 3,7823] p = 0,6152	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs,	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Hospitalisierung	96,9 % [88,2; 99,2] vs. 98,1% [87,1; 99,7] HR = 0,5904 [0,0535; 6,5113] p = 0,6670	die zu einer Hospitalisierung führten.	
Meta-Analyse	Hospitalisierung	HR = 0,6168 [0,1469; 2,5893] p = 0,5092	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Notfallbehandlung	91,8 % [82,6; 96,2] vs. 96,0 % [88,1; 98,7] HR = 0,6115 [0,1725; 2,1674] p = 0,4461	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	95,1% [85,6; 98,4] vs. 98,2 % [87,8; 99,7] HR = 0,3911 [0,0407; 3,7602] p = 0,4162		
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	HR = 0,5497 [0,1822; 1,6589] p = 0,2883	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	71,4 % [59,4; 80,4] vs. 80,5 % [69,7; 87,7] HR = 0,6096 [0,3141; 1,1831] p = 0,1435	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	80,0 % [68,0; 87,9] vs. 85,7 % [73,5; 92,6] HR = 0,7035 [0,2916; 1,6974] p = 0,4339		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6421 [0,3780; 1,0905] p = 0,1012	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	88,9 % [79,1; 94,3] vs. 93,5 % [85,1; 97,2] HR = 0,6971 [0,242; 2,010] p = 0,5042	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	93,6 % [83,9; 97,6] vs. 96,3 % [85,8; 99,1] HR = 0,5841 [0,1070; 3,1891] p = 0,5347		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	HR = 0,6634 [0,2702; 1,6290] p = 0,3706	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	66,0 % [54,0; 75,7] vs. 79,1 % [68,1; 86,6] HR = 0,5662 [0,3055; 1,0493] p = 0,0707	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. ungeplanten Arztbesuch	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	76,8 % [64,4; 85,3] vs. 83,9 % [71,3; 91,3] HR = 0,6897 [0,3018; 1,5762] p = 0,3784	führten.	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6076 [0,3707; 0,9961] p = 0,0482	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Notfallbehandlung u./od. ungeplanten Arztbesuch führten.**	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	64,6 % [52,5; 74,4] vs. 76,5 % [65,3; 84,5] HR = 0,6246 [0,3454; 1,1295] p = 0,1195	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	75,3 % [62,9; 84,1] vs. 82,0% [69,2; 89,9] HR = 0,7119 [0,3230; 1,5687] p = 0,3992		
Meta-Analyse	Kombinierter	HR = 0,6547 [0,4076; 1,0517] p = 0,0798	**Kein signifikanter**	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch		**Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei CAEs, die zu einer Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. einem ungeplanten Arztbesuch führten.**	
Morbidität: ASUI-Score				
C38072/3082	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 42 (55) vs. 51 (64) (n [%]) OR: 1,5338 [0,7411; 3,1744] p = 0,2490 RR: 1,1449 [0,9081; 1,4435] p = 0,2524 ARR: 0,0922 [-0,0637; 0,2482] p = 0,2465 über 52 Wochen 43 (57) vs. 56 (70) OR: 1,8351 [0,9338; 3,6065] p = 0,0782 RR: 1,2355 [0,9736; 1,5680] p = 0,0819 ARR: 0,1369 [-0,0135; 0,2872] p = 0,0744 zu Studienende[3] 47 (62) vs. 56 (70) OR: 1,4623 [0,7382; 2,8966] p = 0,2759 RR: 1,1304 [0,9056; 1,4110] p = 0,2787 ARR: 0,0828 [-0,0655; 0,2311] p = 0,2739	Keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 33 (48) vs. 41 (69) OR: 3,5892 [1,4801; 8,7039] p = 0,0047	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		RR: 1,4661 [1,1292; 1,9034] p = 0,0041 ARR: 0,2607 [0,0952; 0,4262] p = 0,0020 über 52 Wochen 33 (48) vs. 43 (73) OR: 2,7689 [1,3112; 5,8475] p = 0,0076 RR: 1,4797 [1,1087; 1,9748] p = 0,0078 ARR: 0,2363 [0,0714; 0,4012] p = 0,0050 zu Studienende 37 (54) vs. 46 (78) OR: 2,8690 [1,3131; 6,2687] p = 0,0082 RR: 1,4118 [1,0943; 1,8215] p = 0,0080 ARR: 0,2274 [0,0682; 0,3867] p = 0,0051	**SoC + Reslizumab.**	
Meta-Analyse	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 OR: 2,2563 [0,9839; 5,1742] p = 0,0546 RR: 1,2857 [1,0095; 1,6375] p = 0,0417	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ASUI-Responder	über 52 Wochen OR: 2,2079 [1,3375; 3,6447] p = 0,0020 RR: 1,3292 [1,1061; 1,5974] p = 0,0024	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ASUI-Responder	zu Studienende OR: 1,9922 [1,0314; 3,8480] p = 0,0402 RR: 1,2517 [1,0073; 1,5554] p = 0,0428	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,168 (0,0267) vs. 0,256 (0,0265) (LS MW [SE])	**Signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter**	-[4]

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		Diff. (LS MW) = 0,088 [0,022; 0,153] p = 0,0092 über 52 Wochen 0,149 (0,0205) vs. 0,236 (0,0207) Diff. (LS MW) = 0,086 [0,041; 0,132] p = 0,0003 zu Studienende[3] 0,156 (0,0282) vs. 0,248 (0,0288) Diff. (LS MW) = 0,091 [0,028; 0,155] p = 0,0050	**SoC + Reslizumab.**	
C38072/3083	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,116 (0,0343) vs. 0,222 (0,0344) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,106 [0,045; 0,167] p = 0,0008 über 52 Wochen 0,113 (0,0310) vs. 0,179 (0,0306) Diff. (LS MW) = 0,066 [0,021; 0,111] p = 0,0041 zu Studienende 0,109 (0,0391) vs. 0,187 (0,0391) Diff. (LS MW) = 0,078 [0,017; 0,138] p = 0,0121	**Signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	-
Meta-Analyse	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = 0,0977 [0,0534; 0,1419] p < 0, 0001 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = 0,0757 [0,0440; 0,1075] p < 0, 0001 zu Studienende Diff. (LS MW) = 0,0841 [0,0409; 0,1274] p = 0,0004	**Signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Morbidität: ACQ-5-Score				
C38072/3082	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Woche 52 41 (54) vs. 53 (66) (n [%]) OR: 1,7689 [0,8624; 3,6284] p = 0,1197 RR: 1,2029 [0,9505; 1,5224] p = 0,1242 ARR: 0,1242 [-0,0307; 0,2790] p = 0,1160 über 52 Wochen 49 (54) vs. 59 (74) OR: 1,4908 [0,7488; 2,9681] p = 0,2538 RR: 1,1288 [0,9146; 1,3932] p = 0,2590 ARR: 0,0842 [-0,0604; 0,2287] p = 0,2538 zu Studienende 46 (61) vs. 59 (74) OR: 1,7712 [0,8963; 3,5004] p = 0,1000 RR: 1,2024 [0,9628; 1,5071] p = 0,1039 ARR: 0,1242 [-0,023; 0,2706 9 p = 0,0965	Keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Woche 52 31 (45) vs. 43 (73) OR: 5,5484 [2,1495; 14,3221] p < 0,0001 RR: 1,6368 [1,2532; 2,1378] p < 0,0001 ARR: 0,3346 [0,1749; 0,4942] p < 0,0001 über 52 Wochen 43 (62) vs. 44 (75) OR: 1,7054 [0,7930; 3,6678] p = 0,1718	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab von Studienbeginn zu Woche 52 und zu Studienende.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		RR: 1,1793 [0,9327; 1,4912] p = 0,1682 ARR: 0,1134 [-0,0462; 0,2730] p = 0,1638 <u>zu Studienende</u> 38 (55) vs. 48 (81) OR: 3,4450 [1,5303; 7,7551] p = 0,0028 RR: 1,4558 [1,1407; 1,8581] p = 0,0025 ARR: 0,2547 [0,1004; 0,4090] p = 0,0012		
Meta-Analyse	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 2,9995 [0,9802; 9,1784] p = 0,0542 RR: 1,3938 [1,0310; 1,8843] p = 0,0309	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 1,5832 [0,9488; 2,6418] p = 0,0786 RR: 1,1511 [0,9842; 1,3463] p = 0,0783	**Kein signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	**Kein Zusatznutzen**
	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 2,3781 [1,2441; 4,5454] p = 0,0088 RR: 1,3140 [1,0900; 1,5841] p = 0,0042	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,963 (0,1630) vs. -1,403 (0,1619) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,440 [-0,836; -0,043] p = 0,0300 <u>über 52 Wochen</u>	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		-0,931 (0,1288) vs. -1,299 (0,1300) Diff. (LS MW) = -0,368 [-0,654; -0,081] p = 0,0122 zu Studienende -0,818 (0,1706) vs. -1,273 (0,1735) Diff. (LS MW) = -0,455 [-0,834; -0,076] p = 0,0190		
C38072/3083	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,709 (0,2224) vs. -1,246 (0,2248) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,537 [-0,935; -0,138] p = 0,0087 über 52 Wochen -0,777 (0,2013) vs. -1,020 (0,2004) Diff. (LS MW) = -0,243 [-0,534; 0,048] p = 0,1013 zu Studienende -0,687 (0,2508) vs. -1,095 (0,2516) Diff. (LS MW) = -0,409 [-0,794; -0,023] p = 0,0380	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab zu Woche 52 und zu Studienende.**	-
Meta-Analyse	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = -0,4884 [-0,7668; -0,2100] p = 0,0006 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = -0,3064 [-0,5085; -0,1043] p= 0,0030 zu Studienende Diff. (LS MW) = -0,4324 [-0,7002; -0,1645] p = 0,0016	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-5) unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Morbidität: ACQ-7-Score				
C38072/3082	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Woche 52</u> 39 (51) vs. 52 (65) (n [%]) OR: 1,8667 [0,9193; 3,7903] p = 0,0841 RR: 1,2407 [0,9679; 1,5905] p = 0,0887 ARR: 0,1401 [-0,0169; 0,2971] p = 0,0802 <u>über 52 Wochen</u> 43 (57) vs. 57 (71) OR: 1,8443 [0,9473; 3,5905] p = 0,0717 RR: 1,2427 [0,9778; 1,5795] p = 0,0757 ARR: 0,1392 [-0,0104; 0,2887] p = 0,0682 <u>zu Studienende</u> 44 (58) vs. 58 (73) OR: 1,8574 [0,9428; 3,6385] p = 0,0711 RR: 1,2358 [0,9789; 1,5601] p = 0,0750 ARR: 0,1383 [-0,0100; 0,2866] p = 0,0675	Keine signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Woche 52</u> 31 (45) vs. 44 (75) OR: 6,6237 [2,4506; 17,9032] p < 0,0001 RR: 1,6748 [1,2872; 2,1792] p < 0,0001 ARR: 0,3546 [0,1985; 0,5106] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> 38 (55) vs. 44 (75) OR: 2,3158 [1,0866; 4,9354] p = 0,0296	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		RR: 1,3345 [1,0306; 1,7281] p = 0,0286 ARR: 0,1869 [0,0248; 0,3490] p = 0,0238 <u>zu Studienende</u> 37 (54) vs. 49 (83) OR: 4,1054 [1,7886; 9,4230] p < 0,0001 RR: 1,5263 [1,1932; 1,9252] p < 0,0001 ARR: 0,2864 [0,1341; 0,4386] p < 0,0001		
Meta-Analyse	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 3,3454 [0,9680; 11,5610] p = 0,0563 RR: 1,4368 [1,0706; 1,9282] p = 0,0158	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,037 [1,2355; 3,3586] p = 0,0053 RR: 1,2844 [1,0773; 1,5312] p = 0,0053	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 2,6557 [1,2249; 5,7575] p = 0,0134 RR: 1,3681 [1,1124; 1,6825] p = 0,0030	**Signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,801 (0,1467) vs. -1,205 (0,1454) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,404 [-0,759; -0,048] p = 0,0264 <u>über 52 Wochen</u>	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		-0,786 (0,1190) vs. -1,128 (0,1196) Diff. (LS MW) = -0,342 [-0,608; -0,075] p = 0,0124 zu Studienende -0,690 (0,1520) vs. -1,094 (0,1542) Diff. (LS MW) = -0,404 [-0,742; -0,066] p = 0,0196		
C38072/3083	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,521 (0,1973) vs. -1,032 (0,1998) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,510 [-0,859; -0,162] p = 0,0045 über 52 Wochen -0,599 (0,1801) vs. -0,867 (0,1801) Diff. (LS MW) = -0,268 [-0,527; -0,008] p = 0,0431 zu Studienende -0,513 (0,2209) vs. -0,902 (0,2226) Diff. (LS MW) = -0,389 [-0,729; -0,049] p = 0,0254	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-
Meta-Analyse	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = -0,4583[-0,7047; -0,2119] p = 0,0003 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = -0,3039 [-0,4882; -0,1196] p = 0,0012 zu Studienende Diff. (LS MW) = -0,3965 [-0,6342 ; -0,1588] p = 0,0011	**Signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (ACQ-7) unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Morbidität: Anzahl der Bluteosinophilen				
C38072/3082	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,253 (0,0422) vs. -0,660 (0,0414) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,406 [-0,514; -0,298] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> -0,224 (0,0310) vs. -0,674 (0,0307) Diff. (LS MW) = -0,450 [-0,523; -0,377] p < 0,0001 <u>zu Studienende</u> -0,229 (0,0469) vs. -0,652 (0,0473) Diff. (LS MW) = 0,424 [-0,528; -0,319] p < 0,0001	**Signifikante Reduktion der Anzahl der Bluteosinophilen unter SoC + Reslizumab.**	-
C38072/3083	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,131 (0,0739) vs. -0,681 (0,0769) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,550 [-0,722; -0,377] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> -0,106 (0,0537) vs. -0,677 (0,0539) Diff. (LS MW) = -0,571 [-0,660; -0,482] p < 0,0001 <u>zu Studienende</u> -0,121 (0,0964) vs. -0,679 (0,0968) Diff. (LS MW) = -0,558 [-0,707; -0,410] p < 0,0001	**Signifikante Reduktion der Anzahl der Bluteosinophilen unter SoC + Reslizumab.**	-
Meta-Analyse	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> Diff. (LS MW) = -0,4618 [-0,5994; -0,3243] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> Diff. (LS MW) = -0,5077 [-0,6262; -0,3893] p < 0,0001 <u>zu Studienende</u>	**Signifikante Reduktion der Anzahl der Bluteosinophilen unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		Diff. (LS MW) = -0,4804 [-0,6100; -0,3507] p < 0,0001		
Lebensqualität: AQLQ-Score				
C38072/3082	Anzahl der AQLQ-Responder	zu Woche 52 41 (54) vs. 52 (65) (n [%]) OR: 1,6488 [0,8087; 3,3614] p = 0,1689 RR: 1,1802 [0,9298; 1,4981] p = 0,1733 ARR: 0,1103 [-0,0457; 0,2662] p = 0,1657 über 52 Wochen 41 (54) vs. 54 (58) OR: 1,7960 [0,9065; 3,5584] p = 0,0932 RR: 1,2304 [0,9627; 1,5725] p = 0,0976 ARR: 0,1331 [-0,0206; 0,2867] p = 0,0896 zu Studienende 44 (58) vs. 54 (68) OR: 1,5062 [07559; 3,0013] p = 0,2443 RR: 1,1465 [0,9092; 1,4458] p = 0,2479 ARR: 0,0908 [-0,0613; 0,2430] p = 0,2421	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der AQLQ-Responder	zu Woche 52 33 (48) vs. 41 (69) OR: 3,8826 [1,5493; 9,7297] p = 0,0038 RR: 1,4706 [1,1386; 1,8995] p = 0,0031 ARR: 0,2678 [0,1036; 0,4319] p = 0,0014 über 52 Wochen 37 (54) vs. 42 (71)	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		OR: 2,4449 [1,1069; 5,4004] p = 0,0270 RR: 1,3415 [1,0369; 1,7356] p = 0,0254 ARR: 0,1944 [0,0298; 0,3590] p = 0,0206 <u>zu Studienende</u> 37 (54) vs. 43 (73) OR: 2,7117 [1,2105; 6,0746] p = 0,0153 RR: 1,3735 [1,0660; 1,7696] p = 0,0141 ARR: 0,2126 [0,0501; 0,3751] p = 0,0103		
Meta-Analyse	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 2,4041 [1,0443; 5,5346] p = 0,0392 RR: 1,3108 [1,0566; 1,6261] p = 0,0139	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,0487 [1,2208; 3,4379] p = 0,0066 RR: 1,2821 [1,0734; 1,5313] p = 0,0061	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 1,9441 [1,0981; 3,4421] p = 0,0226 RR: 1,2455 [1,0441; 1,4857] p = 0,0147	**Signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei klinisch relevanter asthmabezogener Lebensqualität.**	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,729 (0,1578) vs. 1,163 (0,1584) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,433 [0,063; 0,804] p = 0,0223 über 52 Wochen 0,706 (0,1386) vs. 1,147 (0,1408) Diff. (LS MW) = 0,441 [0,132; 0,749] p = 0,0054 zu Studienende 0,719 (0,1661) vs. 1,112 (0,1693) Diff. (LS MW) = 0,392 [0,022; 0,762] p = 0,0380	**Signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität unter SoC + Reslizumab.**	-
C38072/3083	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,556 (0,2277) vs. 1,040 (0,2269) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,484 [0,121; 0,846] p = 0,0094 über 52 Wochen 0,607 (0,2168) vs. 0,942 (0,2149) Diff. (LS MW) = 0,335 [0,026; 0,644] p = 0,0337 zu Studienende 0,628 (0,2407) vs. 1,051 (0,2408) Diff. (LS MW) = 0,424 [0,066; 0,782] p = 0,0208	**Signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität unter SoC + Reslizumab.**	-
Meta-Analyse	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = 0,4591 [0,2024; 0,7158] p = 0,0005 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = 0,3879 [0,1718; 0,6040] p = 0,0004 zu Studienende Diff. (LS MW) = 0,4086 [0,1537; 0,6634] p = 0,0017	**Signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität unter SoC + Reslizumab.**	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Sicherheit: Nebenwirkungen				
C38072/3082	UEs	67 (88,1) vs. 64 (80,0) (n [%]) OR: 0,5373 [0,2216; 1,3027] p = 0,1692 RR: 0,9075 [0,7912; 1,0408] p = 0,1651 ARR: -0,0816 [-0,1954; 0,0323] p = 0,1602	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen.	Kein Schaden
C38072/3083		54 (78,2) vs. 44 (74,5) OR: 0,8148 [0,3593; 1,8481] p = 0,6240 RR: 0,9529 [0,7848; 1,1570] p = 0,6262 ARR: -0,0368 [-0,1846; 0,1109] p = 0,6249		
Meta-Analyse		OR: 0,6725 [0,3686; 1,2270] p = 0,1959 RR: 0,9223 [0,8246; 1,0316] p = 0,1571	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen.**	**Kein Schaden**
C38072/3082	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	4 (5,2) vs. 2 (2,5) (n [%]) OR: 0,4615 [0,0820; 2,5965] p = 0,3803 RR: 0,4750 [0,0896; 2,5185] p = 0,3817 ARR: -0,0276 [-0,0884; 0,0331] p = 0,3727	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten.	Kein Schaden
C38072/3083		3 (4,3) vs. 3 (5,0) OR: 1,1786 [0,2287; 6,0725] p = 0,8443 RR: 1,1695 [0,2552; 5,5773] p = 0,8443 ARR: 0,0074 [-0,0665; 0,0812] p = 0,8450		

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)				
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse		OR: 0,7558 [0,2301; 2,4822] p = 0,6445 RR: 0,7677 [0,2455; 2,4008] p = 0,6495	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten.**	**Kein Schaden**
C38072/3082	SUEs	12 (15,7) vs. 5 (6,2) (n [%]) OR: 0,3556 [0,1189; 1,0631] p = 0,0643 RR: 0,3958 [0,1464; 1,0705] p = 0,0679 ARR: -0,0954 [-0,1930; 0,0023] p = 0,0555	Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.	Kein Schaden
C38072/3083		7 (10,1) vs. 6 (10,1) OR: 1,0027 [0,3174; 3,1681] p = 0,9963 RR: 1,0024 [0,3566; 2,8179] p = 0,9963 ARR: 0,0002 [-0,1047; 0,1052] p = 0,9963		
Meta-Analyse		OR: 0,5879 [0,2128; 1,6241] p = 0,3055 RR: 0,6231 [0,2504; 1,5502] p = 0,3090	**Kein signifikanter Unterschied zwischen SoC + Reslizumab und SoC + Placebo bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.**	**Kein Schaden**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)

Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Angabe der Aussagesicherheit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

[2] Umfasst sog. bestätigte CAEs (clinical asthma exacerbations, klinische Asthmaexazerbationen), die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

[3] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

[4] Diese Endpunkte wurden unterstützend dargestellt. Ein Zusatznutzen wird nicht abgeleitet.

mITT = modifizierte intention-to-treat, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), GINA = Global Initiative for Asthma (weltweite Initiative für Asthma), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppen und jeweiligen Studie, KI = Konfidenzintervall, NBB = nicht berechenbar, CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), vs. = versus, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, ARR = absolute Risikoreduktion, HR = Hazard Ratio, ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LS = least squares, MW = Mittelwert, SE = standard error (Standardfehler), Diff. LS MW = Differenz des LS MW, ACQ = Asthma Control Questionnaire, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen (Anzahl der Patienten mit CAEs, Responderanalysen der Fragebögen ACQ-5, ACQ-7, AQLQ, ASUI, Anzahl der UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs) die OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ basieren auf negativ Binomial-Regression. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ wurde anhand einer stratifizierten Cox-Regression (OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographische Region) beurteilt. Kontinuierliche Variablen (Veränderung zu Studienbeginn des ACQ-5, ACQ-7, AQLQ, ASUI, Anzahl der Bluteosinophilen) beruhen auf einem Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) und sind adjustiert nach Behandlungsgruppe, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und Studienbesuch sowie den Stratifikationsfaktoren geographische Region und OCS-Anwendung zu Studienbeginn als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte. Die unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für wiederholte Messungen angenommen. Die Interferenzstatistik basierte auf einer Kovarianz-Analyse (Analysis of Covariance [ANCOVA]) und ist adjustiert nach Behandlungsgruppe, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region als fixe Effekte und den Werten zu Studienbeginn als Kovariate. Die Meta-Analyse: Ergebnisse der Studie C38072/3082 und C38072/3083 wurden hier in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ausgewertet.

Quelle: Analyse mITT und Meta-Analyse mITT [29; 30]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch /niedrig>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein>	<hoch /niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Zusatznutzenbewertung von Reslizumab herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein /unklar>	<ja /nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Zusatznutzenbewertung von Reslizumab herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Reslizumab als Zusatztherapie zur Standardbehandlung in der vorliegenden Indikation liegen zwei Phase-III-Studien vor. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studien. Beide Studien entsprechen damit der Evidenzstufe Ib (bzw. die meta-analytische Zusammenfassung der Studien der Evidenzstufe Ia) und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien laut Verfahrensordnung des G-BA.

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“ dargelegt. Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse der Einzelstudien C38072/3082 und C38072/3083 sowie einer Meta-Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3). In den RCTs wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Konform mit den Kriterien der Zulassungsbehörde beträgt die Studiendauer der RCTs 52 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig (mit Ausnahme von der post hoc analysierten Endpunkte ASUI-Responder und des ACQ-5), die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide. Die Aussagesicherheit ist durch signifikante Daten in der Meta-Analyse belegt.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo anhand randomisierter Studien eine hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet, Belege hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d.., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In der Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für SoC + Reslizumab im Vergleich zu SoC + Placebo auf meta-analytischer Ebene. Der Zusatznutzen von SoC + Reslizumab basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidität“ mit den Endpunkten „Häufigkeit von CAEs, die zu Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder einem ungeplanten Arztbesuch führten“, „ASUI“, „ACQ-5“ und „ACQ-7“ sowie aus der Dimension „Lebensqualität“ mit dem Endpunkt „AQLQ“. Für SoC + Reslizumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse gegenüber SoC + Placebo bei erwachsenen Patienten ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten, die trotz hoher Dosen an inhalativen Kortikosteroiden und einem weiteren Controller eine unkontrollierte Symptomatik aufweisen.

Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichter, moderater therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

In Tabelle 4-168 sind die Gesamtschätzer, basierend auf der Zielpopulation, für die einzelnen Endpunkte und die Einschätzung zum (Zusatz-)Nutzen von SoC + Reslizumab gegenüber SoC + Placebo dargestellt.

Tabelle 4-168: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens von SoC + Reslizumab gegenüber SoC + Placebo

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Mortalität			
C38072/3082	Gesamtmortalität	NBB	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3083		NBB	
Morbidität: Anzahl der Patienten mit klinischen Asthmaexazerbationen (clinical asthma exacerbations [CAEs][2])			
C38072/3082	Hospitalisierung	3 (3,9) vs. 2 (2,5) (n [%]) OR: 0,6239 [0,101; 3,841] p = 0,6110 RR: 0,6333 [0,109; 3,687] p = 0,6113 ARR: -0,0145 [-0,070; 0,041] p = 0,6096	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	2 (2,9) vs. 1 (1,7) OR: 0,5776 [0,051; 6,535] p = 0,6574 RR: 0,5847 [0,054; 6,288] p = 0,6579 ARR: -0,0120 [-0,064; 0,039] p = 0,6469	
Meta-Analyse	Hospitalisierung	OR: 0,6069 [0,1417; 2,5989] p = 0,5009 RR: 0,6156 [0,1496; 2,5339] p = 0,5016	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Notfallbehandlung	6 (7,9) vs. 4 (5,0) OR: 0,6140 [0,166; 2,267] p = 0,4643 RR: 0,6333 [0,186; 2,157] p = 0,4651 ARR: -0,0289 [-0,106; 0,048] p = 0,4623	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	3 (4,3) vs. 1 (1,7) OR: 0,3793 [0,038; 3,748] p = 0,4068 RR: 0,3898 [0,042; 3,649] p = 0,4090 ARR: -0,0265 [-0,085; 0,032] p = 0,3726	
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	OR: 0,5456 [0,1754; 1,6968] p = 0,2953 RR: 0,5662 [0,1933; 1,6585] p = 0,2996	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	21 (27,6) vs. 15 (18,8) OR: 0,6044 [0,284; 1,284] p = 0,1904 RR: 0,6786 [0,379; 1,216] p = 0,1927 ARR: -0,0888 [-0,221; 0,043] p = 0,1872	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	13 (18,8) vs. 8 (13,6) OR: 0,6757 [0,259; 1,763] p = 0,4230 RR: 0,7197 [0,320; 1,6179] p = 0,4256 ARR: -0,0528 [-0,180; 0,074] p = 0,4153	

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,6307 [0,3487; 1,1407] p = 0,1273 RR: 0,6924 [0,4313; 1,1114] p = 0,1279	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	8 (10,5) vs. 6 (7,5) OR: 0,6892 [0,227; 2,088] p = 0,5104 RR: 0,7125 [0,259; 1,958] p = 0,5110 ARR: -0,0303 [-0,120; 0,060] p = 0,5096	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	4 (5,8) vs. 2 (3,4) OR: 0,5702 [0,101; 3,230] p = 0,5255 RR: 0,5847 [0,111; 3,080] p = 0,5267 ARR: -0,0241 [-0,096; 0,048] p = 0,5118	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	OR: 0,6523 [0,2563; 1,6600] p = 0,3700 RR: 0,6755 [0,2848; 1,6019] p = 0,3732	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	25 (32,9) vs. 17 (21,3) OR: 0,5505 [0,268; 1,129] p = 0,1033 RR: 0,6460 [0,380; 1,098] p = 0,1062 ARR: -0,1164 [-0,255; 0,022] p = 0,0995	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	15 (21,7) vs. 9 (15,3) OR: 0,6480 [0,260; 1,612] p = 0,3509 RR: 0,7017 [0,332; 1,485] p = 0,3544 ARR: -0,0648 [-0,199; 0,069] p = 0,3420	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,5860 [0,3333; 1,0301] p = 0,0633 RR: 0,6641 [0,4307; 1,0238] p = 0,0638	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	26 (34,2) vs. 19 (23,8) OR: 0,5990 [0,298; 1,206] p = 0,1512 RR: 0,6942 [0,420; 1,146] p = 0,1537 ARR: -0,1046 [-0,246; 0,037] p = 0,1479	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	16 (23,2) vs. 10 (16,9) OR: 0,6760 [0,280; 1,631] p = 0,3834 RR: 0,7309 [0,360; 1,486] p = 0,3866 ARR: -0,0624 [-0,201; 0,076] p = 0,3760	

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	OR: 0,6277 [0,3629; 1,0856] p = 0,0957 RR: 0,7062 [0,4690; 1,0636] p = 0,0960	**Kein Zusatznutzen**
Morbidität: Häufigkeit von CAEs[1]			
C38072/3082	Hospitalisierung	0,0000 [0,0000; ∞] vs. 0,0000 [0,0000; ∞] (adjustierte CAE Rate [95 %-KI]) Rate Ratio = 0,6204 [0,1022; 3,7679] p = 0,6040	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	0,0000 [0,0000; 0,0000] vs. 0,0000 [0,0000; 0,0000] Rate Ratio = 0,3999 [0,0261; 6,1297] p = 0,5105	
Meta-Analyse	Hospitalisierung	IRR = 0,5429 [0,1242; 2,3726] p = 0,4169	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Notfallbehandlung	0,1943 [0,0555; 0,6806] vs. 0,0762 [0,0187; 0,3100] Rate Ratio = 0,3920 [0,0781; 1,9671] p = 0,2552	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	0,0000 [NBB] vs. 0,0000 [NBB] Rate Ratio = 0,3713 [0,0383; 3,5946] p = 0,3923	
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	IRR = 0,3849 [0,1061; 1,3964] p = 0,1465	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	0,3308 [0,1705; 0,6421] vs. 0,2199 [0,1095; 0,4414] Rate Ratio = 0,6646 [0,3277; 1,3479] p = 0,2574	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	0,3258 [0,0892; 1,1896] vs. 0,2169 [0,0515; 0,9140] Rate Ratio = 0,6658 [0,2384; 1,8589] p = 0,4374	
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,6650 [0,3758; 1,1767] p = 0,1612	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	0,2100 [0,0754; 0,5853] vs. 0,0944 [0,0294; 0,3031] Rate Ratio = 0,4496 [0,1243; 1,6257] p = 0,2229	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	0,0000 [0,0000; 0,0000] vs. 0,0000 [0,0000; 0,0000] Rate Ratio = 0,4643 [0,0766; 2,8150] p = 0,4040	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	IRR = 0,4545 [0,1630; 1,2674] p = 0,1318	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,5078 [0,2835; 0,9095] vs. 0,2869 [0,1523; 0,5401] Rate Ratio = 0,5649 [0,2914; 1,0949] p = 0,0908	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,3836 [0,1126; 1,3068] vs. 0,2379 [0,0606; 0,9345] Rate Ratio = 0,6202 [0,2356; 1,6324] p = 0,3333	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	IRR = 0,5820 [0,3407; 0,9940] p = 0,0475	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,5264 [0,3001; 0,9234] vs. 0,2984 [0,1617; 0,5507] Rate Ratio = 0,5669 [0,3007; 1,0688] p = 0,0794	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	0,3847 [0,1181; 1,2529] vs. 0,2364 [0,0640; 0,8730] Rate Ratio = 0,6144 [0,2468; 1,52949 p = 0,2952	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung	IRR = 0,5820 [0,3494; 0,9694] p = 0,0376	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch		
Morbidität: Zeit bis zur ersten CAE			
C38072/3082	Hospitalisierung	97,1 % [89,0; 99,3] vs. 97,5 % [90,4; 99,4] (Wahrscheinlichkeit keine CAE zu erleiden [95 %-KI]) HR = 0,6320 [0,1056; 3,7823] p = 0,6152	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Hospitalisierung	96,9 % [88,2; 99,2] vs. 98,1% [87,1; 99,7] HR = 0,5904 [0,0535; 6,5113] p = 0,6670	
Meta-Analyse	Hospitalisierung	HR = 0,6168 [0,1469; 2,5893] p = 0,5092	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Notfallbehandlung	91,8 % [82,6; 96,2] vs. 96,0 % [88,1; 98,7] HR = 0,6115 [0,1725; 2,1674] p = 0,4461	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Notfallbehandlung	95,1% [85,6; 98,4] vs. 98,2 % [87,8; 99,7] HR = 0,3911 [0,0407; 3,7602] p = 0,4162	
Meta-Analyse	Notfallbehandlung	HR = 0,5497 [0,1822; 1,6589] p = 0,2883	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Ungeplanter Arztbesuch	71,4 % [59,4; 80,4] vs. 80,5 % [69,7; 87,7] HR = 0,6096 [0,3141; 1,1831] p = 0,1435	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
C38072/3083	Ungeplanter Arztbesuch	80,0 % [68,0; 87,9] vs. 85,7 % [73,5; 92,6] HR = 0,7035 [0,2916; 1,6974] p = 0,4339	
Meta-Analyse	Ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6421 [0,3780; 1,0905] p = 0,1012	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	88,9 % [79,1; 94,3] vs. 93,5 % [85,1; 97,2] HR = 0,6971 [0,242; 2,010] p = 0,5042	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	93,6 % [83,9; 97,6] vs. 96,3 % [85,8; 99,1] HR = 0,5841 [0,1070; 3,1891] p = 0,5347	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	HR = 0,6634 [0,2702; 1,6290] p = 0,3706	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	66,0 % [54,0; 75,7] vs. 79,1 % [68,1; 86,6] HR = 0,5662 [0,3055; 1,0493] p = 0,0707	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung	76,8 % [64,4; 85,3] vs. 83,9 % [71,3; 91,3] HR = 0,6897 [0,3018; 1,5762] p = 0,3784	

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	u./od. ungeplanter Arztbesuch		
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	HR = 0,6076 [0,3707; 0,9961] p = 0,0482	**Kein Zusatznutzen**
C38072/3082	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	64,6 % [52,5; 74,4] vs. 76,5 % [65,3; 84,5] HR = 0,6246 [0,3454; 1,1295] p = 0,1195	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung u./od. ungeplanter Arztbesuch	75,3 % [62,9; 84,1] vs. 82,0% [69,2; 89,9] HR = 0,7119 [0,3230; 1,5687] p = 0,3992	
Meta-Analyse	Kombinierter Endpunkt Hospitalisierung u./od. Notfallbehandlung	HR = 0,6547 [0,4076; 1,0517] p = 0,0798	**Kein Zusatznutzen**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
	u./od. ungeplanter Arztbesuch		
Morbidität: ASUI-Score			
C38072/3082	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 42 (55) vs. 51 (64) (n [%]) OR: 1,5338 [0,7411; 3,1744] p = 0,2490 RR: 1,1449 [0,9081; 1,4435] p = 0,2524 ARR: 0,0922 [-0,0637; 0,2482] p = 0,2465 über 52 Wochen 43 (57) vs. 56 (70) OR: 1,8351 [0,9338; 3,6065] p = 0,0782 RR: 1,2355 [0,9736; 1,5680] p = 0,0819 ARR: 0,1369 [-0,0135; 0,2872] p = 0,0744 zu Studienende[3] 47 (62) vs. 56 (70) OR: 1,4623 [0,7382; 2,8966] p = 0,2759 RR: 1,1304 [0,9056; 1,4110] p = 0,2787 ARR: 0,0828 [-0,0655; 0,2311] p = 0,2739	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der ASUI-Responder	zu Woche 52 33 (48) vs. 41 (69) OR: 3,5892 [1,4801; 8,7039] p = 0,0047 RR: 1,4661 [1,1292; 1,9034] p = 0,0041 ARR: 0,2607 [0,0952; 0,4262] p = 0,0020 über 52 Wochen	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		33 (48) vs. 43 (73) OR: 2,7689 [1,3112; 5,8475] p = 0,0076 RR: 1,4797 [1,1087; 1,9748] p = 0,0078 ARR: 0,2363 [0,0714; 0,4012] p = 0,0050 <u>zu Studienende</u> 37 (54) vs. 46 (78) OR: 2,8690 [1,3131; 6,2687] p = 0,0082 RR: 1,4118 [1,0943; 1,8215] p = 0,0080 ARR: 0,2274 [0,0682; 0,3867] p = 0,0051	
Meta-Analyse	Anzahl der ASUI-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 2,2563 [0,9839; 5,1742] p = 0,0546 RR: 1,2857 [1,0095; 1,6375] p = 0,0417	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ASUI-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,2079 [1,3375; 3,6447] p = 0,0020 RR: 1,3292 [1,1061; 1,5974] p = 0,0024	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ASUI-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 1,9922 [1,0314; 3,8480] p = 0,0402 RR: 1,2517 [1,0073; 1,5554] p = 0,0428	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> 0,168 (0,0267) vs. 0,256 (0,0265) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,088 [0,022; 0,153] p = 0,0092 <u>über 52 Wochen</u> 0,149 (0,0205) vs. 0,236 (0,0207) Diff. (LS MW) = 0,086 [0,041; 0,132] p = 0,0003	-[4]

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		zu Studienende[3] 0,156 (0,0282) vs. 0,248 (0,0288) Diff. (LS MW) = 0,091 [0,028; 0,155] p = 0,0050	
C38072/3083	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,116 (0,0343) vs. 0,222 (0,0344) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,106 [0,045; 0,167] p = 0,0008 über 52 Wochen 0,113 (0,0310) vs. 0,179 (0,0306) Diff. (LS MW) = 0,066 [0,021; 0,111] p = 0,0041 zu Studienende 0,109 (0,0391) vs. 0,187 (0,0391) Diff. (LS MW) = 0,078 [0,017; 0,138] p = 0,0121	-
Meta-Analyse	Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = 0,0977 [0,0534; 0,1419] p < 0, 0001 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = 0,0757 [0,0440; 0,1075] p < 0, 0001 zu Studienende Diff. (LS MW) = 0,0841 [0,0409; 0,1274] p = 0,0004	-
Morbidität: ACQ-5-Score			
C38072/3082	Anzahl der ACQ-5-Responder	zu Woche 52 41 (54) vs. 53 (66) (n [%]) OR: 1,7689 [0,8624; 3,6284] p = 0,1197 RR: 1,2029 [0,9505; 1,5224] p = 0,1242 ARR: 0,1242 [-0,0307; 0,2790] p = 0,1160	Kein Zusatznutzen

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		<u>über 52 Wochen</u> 49 (54) vs. 59 (74) OR: 1,4908 [0,7488; 2,9681] p = 0,2538 RR: 1,1288 [0,9146; 1,3932] p = 0,2590 ARR: 0,0842 [-0,0604; 0,2287] p = 0,2538 <u>zu Studienende</u> 46 (61) vs. 59 (74) OR: 1,7712 [0,8963; 3,5004] p = 0,1000 RR: 1,2024 [0,9628; 1,5071] p = 0,1039 ARR: 0,1242 [-0,023; 0,2706 9 p = 0,0965	
C38072/3083	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>zu Woche 52</u> 31 (45) vs. 43 (73) OR: 5,5484 [2,1495; 14,3221] p < 0,0001 RR: 1,6368 [1,2532; 2,1378] p < 0,0001 ARR: 0,3346 [0,1749; 0,4942] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> 43 (62) vs. 44 (75) OR: 1,7054 [0,7930; 3,6678] p = 0,1718 RR: 1,1793 [0,9327; 1,4912] p = 0,1682 ARR: 0,1134 [-0,0462; 0,2730] p = 0,1638 <u>zu Studienende</u> 38 (55) vs. 48 (81) OR: 3,4450 [1,5303; 7,7551] p = 0,0028 RR: 1,4558 [1,1407; 1,8581] p = 0,0025	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		ARR: 0,2547 [0,1004; 0,4090] p = 0,0012	
Meta-Analyse	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 2,9995 [0,9802; 9,1784] p = 0,0542 RR: 1,3938 [1,0310; 1,8843] p = 0,0309	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 1,5832 [0,9488; 2,6418] p = 0,0786 RR: 1,1511 [0,9842; 1,3463] p = 0,0783	**Kein Zusatznutzen**
	Anzahl der ACQ-5-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 2,3781 [1,2441; 4,5454] p = 0,0088 RR: 1,3140 [1,0900; 1,5841] p = 0,0042	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,963 (0,1630) vs. -1,403 (0,1619) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,440 [-0,836; -0,043] p = 0,0300 <u>über 52 Wochen</u> -0,931 (0,1288) vs. -1,299 (0,1300) Diff. (LS MW) = -0,368 [-0,654; -0,081] p = 0,0122 <u>zu Studienende</u>	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		-0,818 (0,1706) vs. -1,273 (0,1735) Diff. (LS MW) = -0,455 [-0,834; -0,076] p = 0,0190	
C38072/3083	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,709 (0,2224) vs. -1,246 (0,2248) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,537 [-0,935; -0,138] p = 0,0087 <u>über 52 Wochen</u> -0,777 (0,2013) vs. -1,020 (0,2004) Diff. (LS MW) = -0,243 [-0,534; 0,048] p = 0,1013 <u>zu Studienende</u> -0,687 (0,2508) vs. -1,095 (0,2516) Diff. (LS MW) = -0,409 [-0,794; -0,023] p = 0,0380	-
Meta-Analyse	Veränderung des ACQ-5-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> Diff. (LS MW) = -0,4884 [-0,7668; -0,2100] p = 0,0006 <u>über 52 Wochen</u> Diff. (LS MW) = -0,3064 [-0,5085; -0,1043] p= 0,0030 <u>zu Studienende</u> Diff. (LS MW) = -0,4324 [-0,7002; -0,1645] p = 0,0016	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Morbidität: ACQ-7-Score			
C38072/3082	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Woche 52</u> 39 (51) vs. 52 (65) (n [%]) OR: 1,8667 [0,9193; 3,7903] p = 0,0841 RR: 1,2407 [0,9679; 1,5905] p = 0,0887 ARR: 0,1401 [-0,0169; 0,2971] p = 0,0802 <u>über 52 Wochen</u> 43 (57) vs. 57 (71) OR: 1,8443 [0,9473; 3,5905] p = 0,0717 RR: 1,2427 [0,9778; 1,5795] p = 0,0757 ARR: 0,1392 [-0,0104; 0,2887] p = 0,0682 <u>zu Studienende</u> 44 (58) vs. 58 (73) OR: 1,8574 [0,9428; 3,6385] p = 0,0711 RR: 1,2358 [0,9789; 1,5601] p = 0,0750 ARR: 0,1383 [-0,0100; 0,2866] p = 0,0675	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Woche 52</u> 31 (45) vs. 44 (75) OR: 6,6237 [2,4506; 17,9032] p < 0,0001 RR: 1,6748 [1,2872; 2,1792] p < 0,0001 ARR: 0,3546 [0,1985; 0,5106] p < 0,0001 <u>über 52 Wochen</u> 38 (55) vs. 44 (75) OR: 2,3158 [1,0866; 4,9354] p = 0,0296	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		RR: 1,3345 [1,0306; 1,7281] p = 0,0286 ARR: 0,1869 [0,0248; 0,3490] p = 0,0238 <u>zu Studienende</u> 37 (54) vs. 49 (83) OR: 4,1054 [1,7886; 9,4230] p < 0,0001 RR: 1,5263 [1,1932; 1,9252] p < 0,0001 ARR: 0,2864 [0,1341; 0,4386] p < 0,0001	
Meta-Analyse	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 3,3454 [0,9680; 11,5610] p = 0,0563 RR: 1,4368 [1,0706; 1,9282] p = 0,0158	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,037 [1,2355; 3,3586] p = 0,0053 RR: 1,2844 [1,0773; 1,5312] p = 0,0053	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der ACQ-7-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 2,6557 [1,2249; 5,7575] p = 0,0134 RR: 1,3681 [1,1124; 1,6825] p = 0,0030	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,801 (0,1467) vs. -1,205 (0,1454) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,404 [-0,759; -0,048] p = 0,0264 <u>über 52 Wochen</u>	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		-0,786 (0,1190) vs. -1,128 (0,1196) Diff. (LS MW) = -0,342 [-0,608; -0,075] p = 0,0124 <u>zu Studienende</u> -0,690 (0,1520) vs. -1,094 (0,1542) Diff. (LS MW) = -0,404 [-0,742; -0,066] p = 0,0196	
C38072/3083	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> -0,521 (0,1973) vs. -1,032 (0,1998) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,510 [-0,859; -0,162] p = 0,0045 <u>über 52 Wochen</u> -0,599 (0,1801) vs. -0,867 (0,1801) Diff. (LS MW) = -0,268 [-0,527; -0,008] p = 0,0431 <u>zu Studienende</u> -0,513 (0,2209) vs. -0,902 (0,2226) Diff. (LS MW) = -0,389 [-0,729; -0,049] p = 0,0254	-
Meta-Analyse	Veränderung des ACQ-7-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> Diff. (LS MW) = -0,4583[-0,7047; -0,2119] p = 0,0003 <u>über 52 Wochen</u> Diff. (LS MW) = -0,3039 [-0,4882; -0,1196] p = 0,0012 <u>zu Studienende</u> Diff. (LS MW) = -0,3965 [-0,6342 ; -0,1588] p = 0,0011	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Morbidität: Anzahl der Bluteosinophilen			
C38072/3082	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,253 (0,0422) vs. -0,660 (0,0414) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,406 [-0,514; -0,298] p < 0,0001 über 52 Wochen -0,224 (0,0310) vs. -0,674 (0,0307) Diff. (LS MW) = -0,450 [-0,523; -0,377] p < 0,0001 zu Studienende -0,229 (0,0469) vs. -0,652 (0,0473) Diff. (LS MW) = 0,424 [-0,528; -0,319] p < 0,0001	-
C38072/3083	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	zu Woche 52 -0,131 (0,0739) vs. -0,681 (0,0769) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = -0,550 [-0,722; -0,377] p < 0,0001 über 52 Wochen -0,106 (0,0537) vs. -0,677 (0,0539) Diff. (LS MW) = -0,571 [-0,660; -0,482] p < 0,0001 zu Studienende -0,121 (0,0964) vs. -0,679 (0,0968) Diff. (LS MW) = -0,558 [-0,707; -0,410] p < 0,0001	-
Meta-Analyse	Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = -0,4618 [-0,5994; -0,3243] p < 0,0001 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = -0,5077 [-0,6262; -0,3893] p < 0,0001 zu Studienende	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		Diff. (LS MW) = -0,4804 [-0,6100; -0,3507] p < 0,0001	
Lebensqualität: AQLQ-Score			
C38072/3082	Anzahl der AQLQ-Responder	zu Woche 52 41 (54) vs. 52 (65) (n [%]) OR: 1,6488 [0,8087; 3,3614] p = 0,1689 RR: 1,1802 [0,9298; 1,4981] p = 0,1733 ARR: 0,1103 [-0,0457; 0,2662] p = 0,1657 über 52 Wochen 41 (54) vs. 54 (58) OR: 1,7960 [0,9065; 3,5584] p = 0,0932 RR: 1,2304 [0,9627; 1,5725] p = 0,0976 ARR: 0,1331 [-0,0206; 0,2867] p = 0,0896 zu Studienende 44 (58) vs. 54 (68) OR: 1,5062 [07559; 3,0013] p = 0,2443 RR: 1,1465 [0,9092; 1,4458] p = 0,2479 ARR: 0,0908 [-0,0613; 0,2430] p = 0,2421	Kein Zusatznutzen
C38072/3083	Anzahl der AQLQ-Responder	zu Woche 52 33 (48) vs. 41 (69) OR: 3,8826 [1,5493; 9,7297] p = 0,0038 RR: 1,4706 [1,1386; 1,8995] p = 0,0031 ARR: 0,2678 [0,1036; 0,4319] p = 0,0014 über 52 Wochen 37 (54) vs. 42 (71)	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		OR: 2,4449 [1,1069; 5,4004] p = 0,0270 RR: 1,3415 [1,0369; 1,7356] p = 0,0254 ARR: 0,1944 [0,0298; 0,3590] p = 0,0206 <u>zu Studienende</u> 37 (54) vs. 43 (73) OR: 2,7117 [1,2105; 6,0746] p = 0,0153 RR: 1,3735 [1,0660; 1,7696] p = 0,0141 ARR: 0,2126 [0,0501; 0,3751] p = 0,0103	
Meta-Analyse	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Woche 52</u> OR: 2,4041 [1,0443; 5,5346] p = 0,0392 RR: 1,3108 [1,0566; 1,6261] p = 0,0139	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>über 52 Wochen</u> OR: 2,0487 [1,2208; 3,4379] p = 0,0066 RR: 1,2821 [1,0734; 1,5313] p = 0,0061	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
	Anzahl der AQLQ-Responder	<u>zu Studienende</u> OR: 1,9441 [1,0981; 3,4421] p = 0,0226 RR: 1,2455 [1,0441; 1,4857] p = 0,0147	**Geringer Zusatznutzen** **Aussagesicherheit: Beleg**
C38072/3082	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	<u>zu Woche 52</u> 0,729 (0,1578) vs. 1,163 (0,1584) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,433 [0,063; 0,804] p = 0,0223 <u>über 52 Wochen</u> 0,706 (0,1386) vs. 1,147 (0,1408) Diff. (LS MW) = 0,441 [0,132; 0,749] p = 0,0054	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
		zu Studienende 0,719 (0,1661) vs. 1,112 (0,1693) Diff. (LS MW) = 0,392 [0,022; 0,762] p = 0,0380	
C38072/3083	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 0,556 (0,2277) vs. 1,040 (0,2269) (LS MW [SE]) Diff. (LS MW) = 0,484 [0,121; 0,846] p = 0,0094 über 52 Wochen 0,607 (0,2168) vs. 0,942 (0,2149) Diff. (LS MW) = 0,335 [0,026; 0,644] p = 0,0337 zu Studienende 0,628 (0,2407) vs. 1,051 (0,2408) Diff. (LS MW) = 0,424 [0,066; 0,782] p = 0,0208	-
Meta-Analyse	Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn	zu Woche 52 Diff. (LS MW) = 0,4591 [0,2024; 0,7158] p = 0,0005 über 52 Wochen Diff. (LS MW) = 0,3879 [0,1718; 0,6040] p = 0,0004 zu Studienende Diff. (LS MW) = 0,4086 [0,1537; 0,6634] p = 0,0017	-

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Sicherheit: Nebenwirkungen			
C38072/3082	UEs	67 (88,1) vs. 64 (80,0) (n [%]) OR: 0,5373 [0,2216; 1,3027] p = 0,1692 RR: 0,9075 [0,7912; 1,0408] p = 0,1651 ARR: -0,0816 [-0,1954; 0,0323] p = 0,1602	Kein Schaden
C38072/3083		54 (78,2) vs. 44 (74,5) OR: 0,8148 [0,3593; 1,8481] p = 0,6240 RR: 0,9529 [0,7848; 1,1570] p = 0,6262 ARR: -0,0368 [-0,1846; 0,1109] p = 0,6249	
Meta-Analyse		OR: 0,6725 [0,3686; 1,2270] p = 0,1959 RR: 0,9223 [0,8246; 1,0316] p = 0,1571	**Kein Schaden**
C38072/3082	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	4 (5,2) vs. 2 (2,5) (n [%]) OR: 0,4615 [0,0820; 2,5965] p = 0,3803 RR: 0,4750 [0,0896; 2,5185] p = 0,3817 ARR: -0,0276 [-0,0884; 0,0331] p = 0,3727	Kein Schaden
C38072/3083		3 (4,3) vs. 3 (5,0) OR: 1,1786 [0,2287; 6,0725] p = 0,8443 RR: 1,1695 [0,2552; 5,5773] p = 0,8443 ARR: 0,0074 [-0,0665; 0,0812] p = 0,8450	

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)			
Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**
Meta-Analyse		OR: 0,7558 [0,2301; 2,4822] p = 0,6445 RR: 0,7677 [0,2455; 2,4008] p = 0,6495	**Kein Schaden**
C38072/3082	SUEs	12 (15,7) vs. 5 (6,2) (n [%]) OR: 0,3556 [0,1189; 1,0631] p = 0,0643 RR: 0,3958 [0,1464; 1,0705] p = 0,0679 ARR: -0,0954 [-0,1930; 0,0023] p = 0,0555	Kein Schaden
C38072/3083		7 (10,1) vs. 6 (10,1) OR: 1,0027 [0,3174; 3,1681] p = 0,9963 RR: 1,0024 [0,3566; 2,8179] p = 0,9963 ARR: 0,0002 [-0,1047; 0,1052] p = 0,9963	
Meta-Analyse		OR: 0,5879 [0,2128; 1,6241] p = 0,3055 RR: 0,6231 [0,2504; 1,5502] p = 0,3090	**Kein Schaden**

mITT: hochdosierte ICS und LABA (vgl. GINA Stufe 4) bzw. hochdosierte ICS und LABA und OCS (vgl. GINA Stufe 5)

Dimension **Studie**	**Endpunkt**	**SoC + Placebo (N = 76 bzw. N = 69) vs. SoC + Reslizumab (N = 80 bzw. N = 59)** **Ergebnis SoC + Placebo vs. SoC + Reslizumab** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens** **Aussagesicherheit[1]**

ICS-Dosierung gemäß deutscher Fachinformationen, der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) und der GINA-Leitlinie: Fluticason > 500 – 2 000 µg, Budesonid > 800 – 1 600 µg, Beclometason > 1 000 – 2 000 µg, Mometason > 400 – 800 µg, Ciclesonid 160 µg

[1] Angabe der Aussagesicherheit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

[2] Umfasst sog. bestätigte CAEs (clinical asthma exacerbations, klinische Asthmaexazerbationen), die durch ein Prüfkomitee beurteilt wurden. Das Prüfkomitee für die Beurteilung klinischer Endpunkte (Clinical Endpoints Adjudication Committee, CEAC) bestand aus drei designierten Ärzten, die Experten und speziell in der Lungenmedizin sowie der Beurteilung klinischer Endpunkte bei Asthma geschult sind.

[3] Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei einem geplanten Studienbesuch nach Studienbeginn oder vorzeitiger Beendigung, sofern es innerhalb des 3- bis 5-wöchigen Besuchszeitraumes fiel (es mussten mindestens 3 Wochen, jedoch nicht mehr als 5 Wochen seit der letzten Gabe der Studienmedikation vergangen sein).

[4] Diese Endpunkte wurden unterstützend dargestellt. Ein Zusatznutzen wird nicht abgeleitet.

mITT = modifizierte intention-to-treat, ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), LABA = long-acting beta$_2$-agonist (langwirksames Beta$_2$-Sympathomimetikum), GINA = Global Initiative for Asthma (weltweite Initiative für Asthma), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide), SoC = Standard of Care (Therapiestandard), N = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppen und jeweiligen Studie, KI = Konfidenzintervall, NBB = nicht berechenbar, CAE = clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation), vs. = versus, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, ARR = absolute Risikoreduktion, HR = Hazard Ratio, ASUI = Asthma Symptom Utility Index, LS = least squares, MW = Mittelwert, SE = standard error (Standardfehler), Diff. LS MW = Differenz des LS MW, ACQ = Asthma Control Questionnaire, AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen (Anzahl der Patienten mit CAEs, Responderanalysen der Fragebögen ACQ-5, ACQ-7, AQLQ, ASUI, Anzahl der UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs) die OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit von CAEs“ basieren auf negativ Binomial-Regression. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ wurde anhand einer stratifizierten Cox-Regression (OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographische Region) beurteilt. Kontinuierliche Variablen (Veränderung zu Studienbeginn des ACQ-5, ACQ-7, AQLQ, ASUI, Anzahl der Bluteosinophilen) beruhen auf einem Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) und sind adjustiert nach Behandlungsgruppe, Studienbesuch, Interaktion der Behandlung und Studienbesuch sowie den Stratifikationsfaktoren geographische Region und OCS-Anwendung zu Studienbeginn als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte. Die unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für wiederholte Messungen angenommen. Die Interferenzstatistik basierte auf einer Kovarianz-Analyse (Analysis of Covariance [ANCOVA]) und ist adjustiert nach Behandlungsgruppe, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region als fixe Effekte und den Werten zu Studienbeginn als Kovariate. Die Meta-Analyse: Ergebnisse der Studie C38072/3082 und C38072/3083 wurden hier in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ausgewertet.

Quelle: Analyse mITT und Meta-Analyse mITT [29; 30]

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-169: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist,	Geringer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Die Anzahl von Bluteosinophilen als Prädiktor für Morbidität bei schwerem Asthma

Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten zeigen eine ausgeprägte Symptomatik mit häufigen Exazerbationen. Eosinophile geben wesentliche Informationen über die zugrundeliegende Krankheitsaktivität bei Asthma [2]. Die Messung von Bluteosinophilen wurde folgerichtig in internationalen Leitlinien zur Beurteilung des Risikos zukünftiger Exazerbationen bei Patienten mit Asthma aufgenommen [7].

Bousquet et al. zeigten bereits 1990, dass die Anzahl von Bluteosinophilen mit dem Asthmaschweregrad korrelierte ($r = 0,50$, $p < 0,001$) [71]. Dieser Zusammenhang zwischen Eosinophilen und der Asthmaschwere konnte in einer weiteren Studie 1995 gezeigt werden [72]. Es konnte eine direkte Korrelation zwischen Bluteosinophilen und einem Symptomscore gezeigt werden ($r = 0,58$; $p < 0,001$).

Badar et al. zeigten 2004, dass der Serumspiegel des Eosinophil Cationic Protein (ECP) mit zunehmender Schwere des Asthmas (leichtes intermittierendes bis schweres persistierendes Asthma) signifikant erhöht ist [73]. Die Studie schloss erwachsene Asthmatiker aller Schweregrade mit einer akuten Exazerbation und einer Reversibilität von mehr als 10 % der FEV_1 15 Minuten nach der Inhalation von 2 Hüben Salbutamol ein. Die Asthmaschwere wurde in vier Klassen gemäß den Kriterien der American Thorax Society (ATS) eingestuft: schwer anhaltend, moderat persistierend, mild persistierend und mild intermittierend. Die Studienergebnisse zeigten eine hoch signifikante, positive Korrelation zwischen der Schwere des Asthmas und dem Serum-ECP-Spiegel ($r = 0,947$; $p < 0,001$). Die Bestimmung des ECP-Spiegels kann demnach als Laborparameter für schweres Asthma dienen.

In einer aktuellen Studie von Zeiger et al. 2014 wurde untersucht, ob eine hohe Bluteosinophilenzahl ein Risikofaktor für zukünftige Asthmaexazerbationen bei erwachsenen Patienten mit persistierendem Asthma ist [4]. Exazerbationen wurden definiert als ambulante Arztbesuche aufgrund von Asthma, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden von ± 7 Tagen oder eine Behandlung in der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erforderten. Eine Zahl von ≥ 400 Eosinophilen pro µl war ein Risikofaktor für Asthmaexazerbationen im Folgejahr (adjustierte Rate Ratio von 1,31 (95 %-KI [1,07; 1,60]; $p = 0,009$) und einer Anwendung von SABA von $\geq$ 7-mal im Folgejahr (adjustiertes Risikoverhältnis 1,17 (95 %-KI [1,03; 1,33]; $p = 0.015$). Eine hohe Anzahl an Bluteosinophilen stellt damit einen Risikofaktor für zukünftige Asthmaexazerbationen und einen übermäßigen Gebrauch an SABA bei Erwachsenen mit persistierendem Asthma dar. Dies lässt eine höhere Krankheitslast der Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen vermuten.

Unterstützend hierzu wurde im Rahmen einer Kohortenstudie 2015 an 130 248 Patienten aus Großbritannien festgestellt, dass Patienten mit > 400 Eosinophilen pro µl Blut deutlich schwerere Exazerbationen erleiden (adjustierte Rate Ratio von 1,42 (95 %-KI [1,36; 1,47]) und es vermehrt zu akuten respiratorischen Ereignissen kommt (RR von 1,28; 95 %-KI [1,24; 1,33]) als bei Patienten mit 400 oder weniger Eosinophilen pro µl [3]. Die Patienten hatten auch eine deutlich niedrigere Chance, eine Asthmakontrolle zu erlangen (OR von 0,74; 95 %-KI [0,72; 0,77]). Die Asthmakontrolle war hierbei gemäß der ATS definiert als eine reduzierte Anwendung von Relievern oder kein Krankenhausaufenthalt oder keine akute Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, oder Antibiotika. Die Exazerbationsrate erhöhte sich zudem mit steigender Zahl der Eosinophilen im Vergleich zu einer Referenz von 200 oder weniger Zellen pro µl Blut.

Nach Beurteilung der oben beschriebenen Studienlage, unter Berücksichtigung der relevanten Leitlinien und im Einklang mit den Vorgaben der EMA wurde in den Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Reslizumab die absolute Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen von Studienbeginn zu Woche 52, über 52 Wochen und zu Studienende unterstützend dargestellt. Der Endpunkt „Anzahl von Bluteosinophilen“ dient als Indikator für die Schwere der Asthmaerkrankung der Studienteilnehmer und kann den behandelnden Arzt in seiner Therapieentscheidung unterstützen. Wie beschrieben steht dieser Parameter in direkter Korrelation mit der Krankheitsschwere bzw. mit dem Risiko zukünftiger Exazerbationen und stellt somit einen klinischen Prädiktor für die Morbidität bei schwerem Asthma dar.

Korrelation des ACQ-7-Scores und der asthmabezogenen Lebensqualität

Der in den beiden Studien C38072/3082 und C38072/3083 eingesetzte und validierte ACQ-7-Fragebogen wurde von Juniper et al. 1999 zur Beurteilung der Asthmakontrolle in klinischen Studien und im klinischen Alltag entwickelt [32; 46; 47; 45]. Die sieben Fragen des ACQ-7 beziehen sich auf die Patientenerinnerung der letzten sieben Tage bezüglich Atemnot, nächtlichem Aufwachen, Symptomen beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Keuchen, Häufigkeit der Nutzung von SABA und Einschränkungen der Lungenfunktion (FEV_1). Die im ACQ-7 definierten Fragen entsprechen den in der NVL definierten anzustrebenden Therapiezielen. Diese umfassen zum Beispiel die Vermeidung bzw. Reduktion von akuten und chronischen Symptomen oder Exazerbationen oder die Beeinträchtigungen körperlicher und sozialer Aktivitäten im Alltag. Eine Normalisierung bzw. das Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität sind weitere Ziele.

Wyrwich et al. zeigten 2011, dass die asthmabezogene Lebensqualität, gemessen anhand des AQLQ12+, mit dem ACQ-7 korreliert [49]. Der validierte AQLQ12+ wurde entwickelt, um die Lebensqualität sowohl von Jugendlichen als auch Erwachsenen in einer klinischen Studie erfassen zu können. Die Studie von Wyrwich umfasst unter anderem Patienten mit einer mittleren täglichen Dosis an ICS in Kombination mit LABA. Höhere Werte im ACQ spiegeln eine Verschlechterung der Asthmakontrolle wider. Höhere Werte im AQLQ12+ spiegeln

hingegen eine bessere asthmabezogene Lebensqualität wider. Es traten daher inverse Korrelationen auf und alle folgenden Korrelationen sind daher negativ. Da alle Pearson-Korrelationen zwischen dem ACQ-7 und dem AQLQ12+ mit $r \geq 0,08$ mit einem p-Wert von $< 0,05$ signifikant sind, werden in der Studie nur die Größenordnungen der Korrelation dargestellt. Die Korrelation zwischen ACQ-7 und dem gesamten AQLQ12+ beträgt r = -0,77. Für die Domänen „Aktivität", „Symptome", „Einfluss von Umwelteinflüssen", „Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand" beträgt die Korrelation -0,67, -0,82, -0,59 und -0,64.

Es zeigte sich demnach eine starke Korrelation zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt „asthmabezogene Lebensqualität" und dem ACQ-7.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Liste der eingeschlossenen Studien:

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienprotokoll [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
C38072/ 3082	**Castro, et al. 2015** Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. The Lancet Respiratory Medicine 2015, 3, 355-366 [61]	**Internationales Register klinischer Prüfungen:** NCT01287039, [56] **Clinicaltrials.gov:** NCT01287039, [54]	**Clinical Study Protocol With Amendment 6:** A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma [62]	**Clinical Study Report:** A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma [35]
C38072/ 3083	**Castro, et al. 2015** Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two	**Internationales Register klinischer Prüfungen:** NCT01285323, [59] **Clinicaltrials.gov:** NCT01285323, [57]	**Clinical Study Protocol With Amendment 6:** A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate	**Clinical Study Report:** A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of

	multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. The Lancet Respiratory Medicine 2015, 3, 355-366 [61]		the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma [63]	Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma [36]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., Worth, H. 2006. Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie,* 60**,** 139-177.

2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma.

3. Price, D. B., Rigazio, A., Campbell, J. D., Bleecker, E. R., Corrigan, C. J., Thomas, M., Wenzel, S. E., Wilson, A. M., Small, M. B., Gopalan, G., Ashton, V. L., Burden, A., Hillyer, E. V., Kerkhof, M. & Pavord, I. D. 2015. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med,* 3**,** 849-58.

4. Zeiger, R. S., Schatz, M., Li, Q., Chen, W., Khatry, D. B., Gossage, D. & Tran, T. N. 2014. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract,* 2**,** 741-50.

5. Custovic, A., Johnston, S. L., Pavord, I., Gaga, M., Fabbri, L., Bel, E. H., Le Souef, P., Lotvall, J., Demoly, P., Akdis, C. A., Ryan, D., Makela, M. J., Martinez, F., Holloway, J. W., Saglani, S., O'Byrne, P., Papi, A., Sergejeva, S., Magnan, A., Del Giacco, S., Kalayci, O., Hamelmann, E. & Papadopoulos, N. G. 2013. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy,* 68**,** 1520-31.

6. Wegmann, M., Fehrenbach, H. & Krauss-Etschmann, S. 2016. Asthma Update 2015 – Was die zellbiologisch-pneumologische Grundlagenforschung dem Lungenarzt anbieten kann. *Pneumologie,* 70**,** 103-109.

7. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. *Global Initiative for Asthma*.

8. acis Arzneimittel GmbH Stand: September 2016. Fachinformation Prednison acis®.

9. Sweeney, Joan, Patterson, Chris C, Menzies-Gow, Andrew, Niven, Rob M, Mansur, Adel H, Bucknall, Christine, Chaudhuri, Rekha, Price, David, Brightling, Chris E & Heaney, Liam G 2016. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax,* 71**,** 339-346.

10. Siroux, V., Boudier, A., Anto, J. M., Cazzoletti, L., Accordini, S., Alonso, J., Cerveri, I., Corsico, A., Gulsvik, A., Jarvis, D., de Marco, R., Marcon, A., Marques, E. A., Bugiani,

M., Janson, C., Leynaert, B. & Pin, I. 2008. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy,* 63**,** 547-54.

11. Blozik, E., Demmer, I., Kochen, M. M., Koschack, J., Niebling, W., Himmel, W. & Scherer, M. 2009. [Health-related quality of life in asthma patients from general practice]. *Dtsch Med Wochenschr,* 134**,** 873-8.

12. Teva Pharmaceuticals Limited Stand: August 2016. Fachinformation CINQAERO.

13. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-040.

14. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; Version 5.

15. European Medicines Agency (EMA) 2016. Assessment report CINQAERO.

16. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Juli 2016. Fachinformation Flutide® 125 µg/Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol.

17. Takeda GmbH Stand: April 2016. Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.

18. MSD SHARP & DOHME GMBH Stand: Oktober 2014. Fachinformation ASMANEX® Twisthaler®.

19. TEVA GmbH Stand: Juni 2016. Fachinformation Beclometason-CT 0,05 mg / 0,10 mg / 0,20 mg Dosieraerosol.

20. Orion Corporation Stand: April 2016. Fachinformation Budesonid Easyhaler.

21. Chiesi GmbH Stand: Juli 2016. Fachinformation Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation Lösung.

22. Chung, K. F. 2014. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs,* 74**,** 719-28.

23. Holgate, S. T. 2007. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol,* 120**,** 1233-44; quiz 1245-6.

24. Pues, Maria. 2014. *Schweres Asthma: Was hilft, wenn nichts mehr hilft* [Online]. Verfügbar unter: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52637.

25. Wagener, A. H., de Nijs, S. B., Lutter, R., Sousa, A. R., Weersink, E. J., Bel, E. H. & Sterk, P. J. 2015. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax,* 70**,** 115-20.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. Allgemeine Methoden. Version 4.2.

28. acis Arzneimittel GmbH Stand: August 2016. Fachinformation Prednisolon acis®.

29. Teva GmbH 2016. Meta-Analyse mITT.

30. Teva GmbH 2016. Analyse mITT.

31. Bime, Christian, Wei, Christine Y., Holbrook, Janet T., Sockrider, Marianna M., Revicki, Dennis A. & Wise, Robert A. 2012. Asthma symptom utility index: reliability, validity, responsiveness, and the minimal important difference in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol,* 130**,** 1078-1084.

32. Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Guyatt, G. H., Ferrie, P. J. & King, D. R. 1999. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J,* 14**,** 902-7.

33. Juniper, Elizabeth F, Svensson, Klas, Mörk, Ann-Christin & Ståhl, Elisabeth 2005. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Resp Med,* 99**,** 553-558.

34. Juniper, Elizabeth F, Guyatt, Gordon H, Willan, Andrew & Griffith, Lauren E 1994. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *Journal of clinical epidemiology,* 47**,** 81-87.

35. Teva Global Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2015. Clinical Study Report - C38072/3082.

36. Teva Global Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2015. Clinical Study Report - C38072/3083.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag, Auftrag A07-01.

38. Revicki, D. A., Leidy, N. K., Brennan-Diemer, F., Sorensen, S. & Togias, A. 1998. Integrating patient preferences into health outcomes assessment: the multiattribute Asthma Symptom Utility Index. *Chest,* 114**,** 998-1007.

39. Green, R. H., Brightling, C. E., McKenna, S., Hargadon, B., Parker, D., Bradding, P., Wardlaw, A. J. & Pavord, I. D. 2002. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet,* 360**,** 1715-21.

40. Walford, H. H. & Doherty, T. A. 2014. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy,* 7**,** 53-65.

41. van Veen, I. H., Ten Brinke, A., Gauw, S. A., Sterk, P. J., Rabe, K. F. & Bel, E. H. 2009. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol,* 124**,** 615-7, 617.e1-2.

42. Katz, L. E., Gleich, G. J., Hartley, B. F., Yancey, S. W. & Ortega, H. G. 2014. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc,* 11**,** 531-6.

43. Farooqui, N, Khan, BQ, Wan, JY & Lieberman, P. Blood eosinophils as markers of inflammation in asthma. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009. AMER COLL ALLERGY ASTHMA IMMUNOLOGY 85 WEST ALGONQUIN RD SUITE 550, ARLINGTON HTS, IL 60005 USA, A56-A57.

44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2006. Abschlussbericht "Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale" A05/14.

45. Reddel, Helen K., Taylor, D. Robin, Bateman, Eric D., Boulet, Louis-Philippe, Boushey, Homer A., Busse, William W., Casale, Thomas B., Chanez, Pascal, Enright, Paul L., Gibson, Peter G., de Jongste, Johan C., Kerstjens, Huib A. M., Lazarus, Stephen C., Levy, Mark L., O'Byrne, Paul M., Partridge, Martyn R., Pavord, Ian D., Sears, Malcolm R., Sterk, Peter J., Stoloff, Stuart W., Sullivan, Sean D., Szefler, Stanley J., Thomas, Mike D. & Wenzel, Sally E. 2009. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med,* 180**,** 59-99.

46. Juniper, E. F., O'Byrne, P. M. & Roberts, J. N. 2001. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue beta2-agonist use? *Respir Med,* 95**,** 319-23.

47. O'Byrne, Paul M, Reddel, Helen K, Eriksson, Göran, Östlund, Ollie, Peterson, Stefan, Sears, Malcolm R, Jenkins, Christine, Humbert, Marc, Buhl, Roland & Harrison, Tim W 2010. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *European Respir J,* 36**,** 269-276.

48. Juniper, Elizabeth F., Bousquet, Jean, Abetz, Linda, Bateman, Eric D. & Committee, Goal 2006. Identifying 'well-controlled'and 'not well-controlled'asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Resp Med,* 100**,** 616-621.

49. Wyrwich, Kathleen W., Khan, Sajjad A., Navaratnam, Prakash, Nolte, Hendrik & Gates, Davis F., Jr. 2011. Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. *Respir Med,* 105**,** 698-712.

50. R Core Team. 2016. *R: A language and environment for statistical computing* [Online]. Verfügbar unter: https://www.r-project.org/.

51. Schwarzer, G. 2016. *meta: General Package for Meta-Analysis* [Online]. Verfügbar unter: https://CRAN.R-project.org/package=meta.

52. Rose, Charles E, Pan, Yi & Baughman, Andrew L 2015. Bayesian Logistic Regression Modeling as a Flexible Alternative for Estimating Adjusted Risk Ratios in Studies with Common Outcomes. *Journal of Biometrics & Biostatistics*, 2015.

53. Food and Drug Administration 2015. Clinical Pharmacology review 761033.

54. Clinical Trials Register. 2011. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma C38072/3082* [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287039.

55. EU Clinical Trials Register 2011. A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma C38072/3082.

56. International Clinical Trials Registry Platform. 2011. *A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma - C38072/3082* [Online]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01287039.

57. Clinical Trials Register. 2011. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients With Eosinophilic Asthma C38072/3083* [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285323.

58. EU Clinical Trials Register 2011. A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma C38072/3083.

59. International Clinical Trials Registry Platform. 2011. *A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma - C38072/3083* [Online]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01285323.

60. PharmNet.Bund 2011. A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 years of age) with Eosinophilic Asthma

61. Castro, Mario, Zangrilli, James, Wechsler, Michael E, Bateman, Eric D, Brusselle, Guy G, Bardin, Philip, Murphy, Kevin, Maspero, Jorge F, O'Brien, Christopher & Korn, Stephanie 2015. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med,* 3**,** 355-366.

62. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2014. Clinical Study Potocol with Amendment 6 - C38072/3082.

63. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2014. Clinical Study Potocol with Amendment 6 - C38072/3083.

64. Barros, R., Moreira, A., Padrao, P., Teixeira, V. H., Carvalho, P., Delgado, L., Lopes, C., Severo, M. & Moreira, P. 2015. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy,* 45**,** 1673-80.

65. Hekking, P. P., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L. & Bel, E. H. 2015. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol,* 135**,** 896-902.

66. Kauppi, P., Peura, S., Salimaki, J., Jarvenpaa, S., Linna, M. & Haahtela, T. 2015. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001-2010. *Asia Pac Allergy,* 5**,** 32-9.

67. Schleich, F., Brusselle, G., Louis, R., Vandenplas, O., Michils, A., Pilette, C., Peche, R., Manise, M. & Joos, G. 2014. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med,* 108**,** 1723-32.

68. von Bulow, A., Kriegbaum, M., Backer, V. & Porsbjerg, C. 2014. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract,* 2**,** 759-67.

69. Higgins, Julian PT & Green, Sally 2008. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Wiley Online Library.

70. Juniper, Elizabeth F, Guyatt, GH, Epstein, RS, Ferrie, P Ja, Jaeschke, R & Hiller, Th K 1992. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax,* 47**,** 76-83.

71. Bousquet, J., Chanez, P., Lacoste, J. Y., Barneon, G., Ghavanian, N., Enander, I., Venge, P., Ahlstedt, S., Simony-Lafontaine, J., Godard, P. & et al. 1990. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med,* 323**,** 1033-9.

72. Ulrik, C. S. 1995. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy,* 25**,** 820-7.

73. Badar, A., Saeed, W., Hussain, M. M. & Aslam, M. 2004. Correlation of eosinophil cationic protein with severity of asthma. *J Ayub Med Coll Abbottabad,* 16**,** 66-71.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	01.11.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format [18]

Zeile	Suche	Treffer
#1	reslizumab[Supplementary Concept]	22
#2	Reslizumab[tiab] OR Cinqair[tiab] OR Cinqaero[tiab] OR Cinquil[tiab]	58
#3	CEP[tiab] AND 38072[tiab]	0
#4	SCH[tiab] AND 55700[tiab]	7
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	73
#6	Asthma[Mesh]	113726
#7	Asthma[tiab]	125493
#8	high[tiab] AND eosinophil*[tiab]	8150
#9	#6 OR #7 OR #8	157095
#10	randomized controlled trial[pt]	421979
#11	controlled clinical trial[pt]	507994
#12	randomized[tiab]	391534
#13	placebo[tiab]	179639
#14	clinical trials as topic[mesh:noexp]	177384
#15	randomly[tiab]	260988
#16	trial[ti]	158257
#17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1058073
#18	animals[mh] NOT humans[mh]	4267766
#19	#17 NOT #18	975282
#20	#5 AND #9 AND #19	17

[18] Higgins, J. P. T. & Green, S. Stand: März 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Online]. Available: http://handbook.cochrane.org/[Accessed 23.07.2015].

2. Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	01.11.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Kein Filter

Zeile	Suche	Treffer
#1	Reslizumab:ti,ab or Cinqair:ti,ab or Cinqaero:ti,ab or Cinquil:ti,ab	26
#2	CEP:ti,ab AND 38072:ti,ab	0
#3	SCH:ti,ab AND 55700:ti,ab	0
#4	#1 or #2 or #3	26
#5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9905
#6	Asthma:ti,ab	19860
#7	high:ti,ab and eosinophil*:ti,ab	358
#8	#5 or #6 or #7	21674
#9	#4 and #8	22

All Results	22
Cochrane Reviews	0
Other Reviews	0
Trials	21
Methods Studies	0
Technology Assessments	1
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

3. EMBASE

Datenbankname	EMBASE (EM47)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	01.11.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong max sen/pre [19]

Zeile	Suche	Treffer
#1	ct=Reslizumab	390
#2	Reslizumab/(ti;ab) OR Cinqair/(ti;ab) OR Cinqaero/(ti;ab) OR Cinquil/(ti;ab)	67
#3	CEP/(ti;ab) AND 38072/(ti;ab)	0
#4	SCH/(ti;ab) AND 55700/(ti;ab)	0
#5	1 OR 2 OR 3 OR 4	403
#6	ct=Asthma	213236
#7	Asthma/(ti;ab)	186982
#8	high/(ti;ab) AND eosinophil*/(ti;ab)	13365
#9	6 OR 7 OR 8	260313
#10	random?/(ti;ab) OR placebo?/(ti;ab;te;ct) OR double-blind?/(ti;ab)	1372317
#11	4 AND 8 AND 9	131

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

[19] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc, 94, 451-5.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	01.11.2016
Suchstrategie	Interventions: Reslizumab OR CEP-38072 OR SCH-55700 OR Cinqaero OR Cinqair OR Cinquil
Treffer	18

2. EUCTR

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.11.2016
Suchstrategie	Reslizumab OR CEP-38072 OR SCH-55700 OR Cinqaero OR Cinqair OR Cinquil
Treffer	6

3. ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.11.2016
Suchstrategie	Reslizumab OR CEP-38072 OR SCH-55700 OR Cinqaero OR Cinqair OR Cinquil
Treffer	50 Einträge für 15 Studien

4. PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.11.2016
Suchstrategie	Reslizumab (Active substance) ODER Reslizumab (Title) ODER CEP-38072 (Active substance) ODER CEP-38072 (Title) ODER SCH-55700 (Active substance) OR SCH-55700 (Title) ODER Cinqaero (Active substance) ODER Cinqaero (Title) ODER Cinqair (Active substance)
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.4.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Volltexte ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.4.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Titel	Ausschluss
clinicaltrials.gov		
1	National Institute of Allergy, Infectious Diseases, and National Institutes of Health Clinical Center, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Pilot Study of Single-dose Humanized Anti-IL5 Antibody (Reslizumab) for the Reduction of Eosinophilia Following Diethylcarbamazine Treatment of Loa Loa Infection. 2010, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111305	E1
2	GlaxoSmithKline, Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients. 2014, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	E2
3	Teva Pharmaceutical Industries, Absolute Bioavailability of Reslizumab in Healthy Subjects. 2013, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990443	E1
4	Joshua S. Jacobs, Allergy, and Asthma Clinical Research Inc., Effect of Reslizumab in Chronic Rhinosinusitis. 2016, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799446	E1
5	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., D Inc., and Teva Pharmaceutical Industries, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma. 2011, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287039	Eingeschlossen
6	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., D Inc., and Teva Pharmaceutical Industries, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Reslizumab (3.0 mg/kg) as Treatment for Patients (12 Through 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma. 2011, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290887	E5
7	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., D Inc., and Teva Pharmaceutical Industries, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients With Eosinophilic Asthma. 2011, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285323	Eingeschlossen
8	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., D Inc., and Teva Pharmaceutical Industries, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (0.3 or	E6

	3.0 mg/kg) as Treatment for Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma. 2011, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270464	
9	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., D Inc., and Teva Pharmaceutical Industries, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab Treatment in Patients With Moderate to Severe Asthma. 2012, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508936	E6
10	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., D Inc., and Teva Pharmaceutical Industries, An Efficacy and Safety Study of Reslizumab Subcutaneous in Patients With Oral Corticosteroid Dependent Asthma and Elevated Blood Eosinophils. 2015, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501629	E2
11	Teva Branded Pharmaceutical Products, R., et al., Study of Reslizumab in Patients With Uncontrolled Asthma and Elevated Blood Eosinophils. 2015, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452190	E2
12	Ception Therapeutics, Cephalon, and Teva Pharmaceutical Industries, Efficacy and Safety Study of Reslizumab to Treat Poorly Controlled Asthma. 2008, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00587288	E6
13	Ception Therapeutics, Cephalon, and Teva Pharmaceutical Industries, Open-Label Extension Study of Reslizumab in Pediatric Subjects With Eosinophilic Esophagitis. 2008, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635089	E5
14	Ception Therapeutics and Teva Pharmaceutical Industries, Efficacy and Safety Study of Reslizumab to Treat Eosinophilic Esophagitis in Subjects Aged 5 to 18 Years. 2008, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538434	E6
15	McMaster University, Teva Pharmaceuticals USA, and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma. 2015, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559791	E5
16	Allergy, National Institute of, Diseases, Infectious & Center, National Institutes of Health Clinical 2001. Anti-Interleukin-5 Antibody to Treat Hypereosinophilic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017862.	E5
17	Teva Branded Pharmaceutical Products, R, Inc., D & Industries, Teva Pharmaceutical 2016. An Imaging Study Using PET/CT to Characterize the Effect of Intravenous Reslizumab on Airway Inflammation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937168.	E3
18	Health, National Jewish & TEVA 2016. Reslizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947945.	E5
EUCTR		
19	E. U. Clinical Trials Register, A 16-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (0.3 or 3.0 mg/kg) as Treatment for Patients (12-75 Years of	E6

	Age) with Eosinophilic Asthma. 2011	
20	E. U. Clinical Trials Register, An Open-Label Extension Study to evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Reslizumab (3.0 mg/kg) as Treatment for Patients with Eosinophilic Asthma who completed a prior Cephalon-sponsored Study in Eosinophilic Asthma. 2011	E5
21	E. U. Clinical Trials Register, A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 years of age) with Eosinophilic Asthma. 2011	Eingeschlossen
22	E. U. Clinical Trials Register, A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 years of age) with Eosinophilic Asthma. 2011	Eingeschlossen
23	E. U. Clinical Trials Register, A 52-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of Reslizumab 110 mg Fixed, Subcutaneous Dosing in Patients with Uncontrolled Asthma and Elevated Blood Eosinophils. 2015	E2
24	E. U. Clinical Trials Register, A Phase 3, 24-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of Reslizumab Subcutaneous Dosing (110 mg Every 4 weeks) in Patients with Oral Corticosteroid Dependent Asthma and Elevated Blood Eosinophils. 2015	E6
ICTRP		
25	NCT00538434, Efficacy and Safety Study of Reslizumab to Treat Eosinophilic Esophagitis in Subjects Aged 5 to 18 Years. 2007	E6
26	NCT00587288, Efficacy and Safety Study of Reslizumab to Treat Poorly Controlled Asthma. 2008	E6
27	NCT00635089, Open-Label Extension Study of Reslizumab in Pediatric Subjects With Eosinophilic Esophagitis. 2008	E5
28	NCT01111305, A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Pilot Study of Single-dose Humanized Anti-IL5 Antibody (Reslizumab) for the Reduction of Eosinophilia Following Diethylcarbamazine Treatment of Loa Loa Infection. 2010	E1
29	NCT01270464, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (0.3 or 3.0 mg/kg) as Treatment for Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma. 2010	E6
30	NCT01285323, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients With Eosinophilic Asthma. 2011	Eingeschlossen
31	NCT01287039, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients	Eingeschlossen

	(12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma. 2011.	
32	NCT01290887, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Reslizumab (3.0 mg/kg) as Treatment for Patients (12 Through 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma. 2011	E5
33	NCT01508936, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab Treatment in Patients With Moderate to Severe Asthma. 2012	E6
34	NCT01990443, Absolute Bioavailability of Reslizumab in Healthy Subjects. 2013	E1
35	NCT02452190, Study of Reslizumab in Patients With Uncontrolled Asthma and Elevated Blood Eosinophils. 2015	E2
36	NCT02501629, An Efficacy and Safety Study of Reslizumab Subcutaneous in Patients With Oral Corticosteroid Dependent Asthma and Elevated Blood Eosinophils. 2015	E2
37	NCT02559791, Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma. 2015	E5
38	NCT02799446, Effect of Reslizumab in Chronic Rhinosinusitis. 2016	E1
39	NCT02937168 2016. An Imaging Study Using PET/CT to Characterize the Effect of Intravenous Reslizumab on Airway Inflammation.	E3
PharmNet.Bund		
40	Teva Branded Pharmaceutical Products, R. and I. D, A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 years of age) with Eosinophilic Asthma. 2010-024006-35	Eingeschlossen
41	Teva Branded Pharmaceutical Producs, R. and I. D, An Open-Label Extension Study to evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Reslizumab (3.0 mg/kg) as Treatment for Patients with Eosinophilic Asthma who completed a prior Cephalon-sponsored Study in Eosinophilic Asthma. 2010-024540-15.	E5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

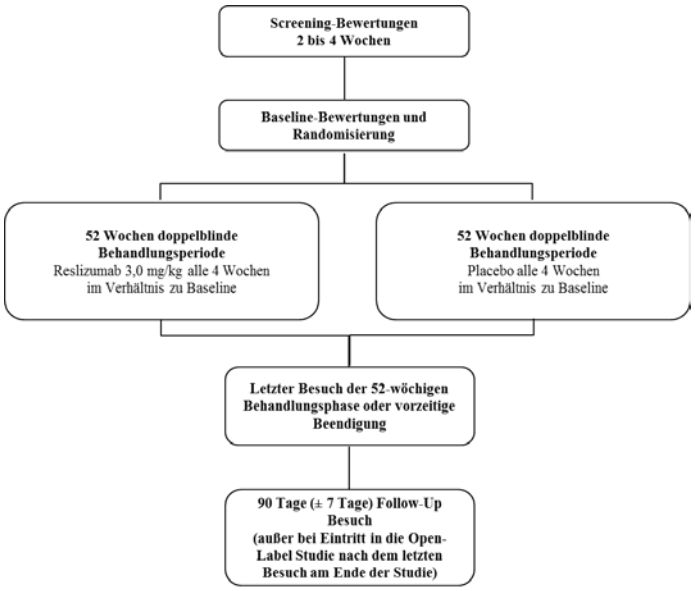
Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-170 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-170 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3082

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab bei Jugendlichen und Erwachsenen (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit inhalativen Kortikosteroiden kontrolliert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase 3-Studie mit fixer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht, alle 4 Wochen. Die Studie bestand aus einer 2 – 4-wöchigen Screeningphase und einer anschließenden 52-wöchigen-Behandlungsphase. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten entweder an einer Open-Label-Langzeitstudie teilnehmen oder sie wurden 90 (± 7) Tage nach dem letzten Studienbesuch zu einer Nachuntersuchung eingeladen.  Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden parallelen Gruppen Reslizumab 3,0 mg/kg Körpergewicht oder Placebo randomisiert. Alle 4 Wochen erhielten die Patienten im Studienzentrum ihre Medikation (Reslizumab oder Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 6 Amendments zum Studienprotokoll. Amendment 1 (14. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten: - Es gab Änderungen im medizinischen Team des Sponsors. - Erklärender Text zur Definition von Notfallbehandlung von Asthma wurde hinzugefügt. - Einschlusskriterium (f) wurde dahingehend geändert, dass die Asthmatherapie zu Studienbeginn für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 30 Tage vor Screening stabil gewesen sein und ohne Dosisanpassung in der Studie weitergeführt werden musste. - Ausschlusskriterium (c) wurde dahingehend geändert, dass Patienten mit pulmonalen Erkrankungen, die Asthmasymptome und Bluteosinophilie umfassen (z. B. Churg-Strauss-Syndrom oder Allergische bronchopulmonale Aspergillose) ausgeschlossen werden. - Ausschlusskriterium (n) wurde hinzugefügt, um Patienten mit vorliegenden parasitären Infektionen oder entsprechendem Verdacht ausschließen zu können. - Ausschlusskriterium (o) wurde hinzugefügt, um Patienten, die Lebendimpfstoffe innerhalb der letzten 12 Wochen vor Screening erhalten hatten, ausschließen zu können. - Ein unabhängiges Data und Safety Monitoring Board (DSMB) wurde etabliert. - Eine Nachuntersuchung von 90 Tagen nach dem letzten Studienbesuch wurde hinzugefügt, um von Patienten, die nicht in eine Open-Label-Extensionsstudie wechselten, unerwünschte Ereignisse und die Anzahl der Eosinophilen im Blut erfassen zu können. Amendment 2 (19. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten: - Es wurde beschlossen, im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), eines unerwünschten Ereignisses (UE), welches zum Studienabbruch führte, oder bei Exazerbation der Asthmasymptome Blutproben zu entnehmen. Anhand der Proben wurden bei Eintreten eines der zuvor genannten Ereignisse folgende Untersuchungen durchgeführt: Bestimmung der Pharmakokinetik, Bestimmung der Eosinophilen, Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern. - Einschlusskriterium (h) und Ausschlusskriterium (j) wurden dahingehend geändert, dass geeignete kontrazeptive Methoden während der Studie bestimmt werden sollen. - Ausschlusskriterium (e) wurde geändert, um andere unzulässige Biologika (z. B. Interferon-α und Anti-TNF) mit aufzunehmen. - Ausschlusskriterium (f) wurde geändert, um speziell Patienten ausschließen zu können, die zuvor Anti-IL-5-Antikörper erhalten hatten. - Ausschlusskriterium (i) wurde geändert, um Patienten ausschließen zu können, die innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening an einer Studie über biologische Präparate teilgenommen haben. - Patienten durften (Omalizumab/Xolair) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn keine Anti-IgE-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Antikörper bekommen haben. Amendment 3 (11. August 2011) nach Randomisierung von 10 Patienten: - Es gab Änderungen im Team des Sponsors. - Die Definition von CAE (klinische Asthmaexazerbation) wurde geändert: Das Kriterium „Abfall der PEFR (peak expiratory flow rate)“ umfasst ebenfalls die assoziierte Symptomatik und eine „Steigerung der Dosierung von Kortikosteroiden oder zusätzliche Kortikosteroide. Es wurde daraufhin auch die Diagnostik der CAE verändert, um der neuen Definition zu entsprechen. - Die Erhebung der CAE wurde ausschließlich auf den Studienzeitraum begrenzt. - Einschlusskriterium (b) erforderte die Anwendung von Kortikosteroiden für die Behandlung einer CAE innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn. Es wurde um intramuskuläre Kortikosteroide ergänzt. - Ausschlusskriterium (p) wurde hinzugefügt: Der Patient hat eine Anamnese von allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation. - Der Ausschluss von Patienten, die mehr als 10 mg/Tag an systemischen Kortikosteroiden verwenden, wurde zurückgezogen und der Einschluss von Patienten mit stabiler Dosis von bis zu 10 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent war möglich. Amendment 4 (16. August 2012) nach Randomisierung von 442 Patienten: - Änderungen der Angaben des Sponsors, des medizinischen Teams, der Pharmakovigilanz-Vertreter und der Kontaktinformationen - Die Untersuchungen zum Zeitpunkt des ersten CAE wurden gestrichen, basierend auf dem Austausch mit der US Food and Drug Administration. - Sprachliche Anpassung bezüglich short-acting beta-agonists (SABA) vor der Lungenfunktionstestung - Zusätzliche Untersuchungen zum Screening-Zeitpunkt wurden hinzugefügt: 12-Kanal-EKG, körperliche Untersuchung, Urinanalyse, Bestimmung von Vitalzeichen, ß-HCG-Serum-Schwangerschaftstest für alle gebärfähigen Frauen. - Unabhängige DSMB-Informationen wurden hinzugefügt - Die co-primären Endpunkte der Studie wurden dahingehend geändert, dass die Studie für positiv befunden wird, wenn beide Messungen statistische Signifikanz erreichen. - Änderung, um sicherzustellen, dass die Verblindung während der pharmakokinetischen Auswertung erhalten bleibt. - Die Fallzahl wurde erhöht und entsprechend das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Enddatum der Studie, die Studiendauer und Anzahl der Zentren angepasst. - 2 ACQ (Asthma Control Questionnaire)-Scores waren vor Randomisierung notwendig, beide mussten 1,5 oder größer sein. - Patienten, die kürzlich Infektionen hatten, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Einnahme von Antibiotika erforderten, wurden von der Randomisierung ausgeschlossen. - Patienten, die in den 6 Monaten vor oder während des Screenings mit durch Wasser übertragbaren Parasiten in Kontakt gekommen waren oder eine Krankengeschichte mit Durchfällen ungeklärter Ursache hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. - Patienten, die 4 Wochen vor oder während des Screenings eine Behandlung von CAEs benötigten, wurden ausgeschlossen. - Benralizumab wurde als Vortherapie ausgeschlossen. - Der Einsatz eines Entscheidungs-Komitees für CAE wurde hinzugefügt. - Ein Zeitfenster von 48 Stunden für die Beurteilung von Patienten mit CAE wurde hinzugefügt. Amendment 5 (19. April 2013) nach Randomisierung aller 489 Patienten: - Änderung der Vertreter des Sponsors, des medizinischen Teams, des Pharmakovigilanz-Vertreters und der Kontaktinformationen im Falle meldepflichtiger SUE. - Informationen zur Pharmakokinetik und Immunogenität wurden aktualisiert. - Die Fallzahl wurde von 800 auf 480 Patienten unter Verwendung einer Exazerbationsrate von 1,2 aus aktuelleren globalen Daten angepasst. - Zusätzliche EKG-Untersuchungen wurden in die Studie aufgenommen. - Die Bestimmung der Pharmakokinetik wurde von einem explorativen zu einem sekundären Endpunkt heraufgestuft. - Bestimmung des Biomarkers Fibulin-1 im Blut wurde spezifiziert - Klärung von Probenentnahme- und Bewertungszeitpunkten - Klärung explorativer und sekundärer Zielkriterien Amendment 6 (23. Januar 2014) nach Randomisierung aller 489 Patienten: - Änderung der Vertreter des Sponsors und des medizinischen Teams - Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit innerhalb der 12-monatigen Behandlung enthielt;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FEV_1 als primärer Endpunkt wurde gestrichen. - Änderung der CAE-Definition gemäß einer aktuelleren, stringenteren Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV_1 oder PEFR) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht *per se* ein ausreichendes Kriterium. - Sekundäre Zielkriterien wurden angepasst und die Anwendung oraler Kortikosteroide (Oral corticosteroids, OCS) als sekundäres Zielkriterium gestrichen, da diese innerhalb des primären Zielkriteriums erfasst wird. - Als explorativer Endpunkt wird hinzugefügt: Analyse von Eosinophilen im Sputum und Asthma-Biomarkern in Sputum-Überständen. - Die Filtergröße für die Verabreichung der Studienmedikation wurde auf 0,20 µm festgelegt. - Wenn Patienten zur Probennahme für die Pharmakokinetik kamen, wurde auch eine Probe zur Bestimmung des Levels an Eosinophilen genommen. - Statistische Analysen wurden den veränderten Zielkriterien angepasst. Änderungen im Statistical Analysis Plan (SAP): - Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basiert auf der Population aller randomisierten Patienten und nicht auf dem Full-Analysis-Set (in Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip). - Die Veränderung von Studienbeginn bis Woche 16 beim FEV_1 wurde als sekundäre Variable hinzugefügt. - Die geplante Analyse von Fibulin-1 Konzentrationen wurde aufgrund des Fehlens eines verlässlichen Tests nicht durchgeführt. - Die geplante Analyse der Eosinophilen im Sputum wurde aufgrund der Unvollständigkeit und mangelnden Qualität an Sputumproben nicht vollständig durchgeführt.
4	Probanden /Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /Patienten	Einschlusskriterien Ein Patient wurde in die Studie eingeschlossen, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren: a) Der Patient ist männlich oder weiblich, zwischen 12 und 75 Jahren alt und hat diagnostiziertes Asthma. b) Der Patient hatte in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Asthmaexazerbation, bei der die Gabe oraler, intramuskulärer oder intravenöser Kortikosteroide über mindestens 3 Tage notwendig war. c) Die Zahl der Eosinophilen im Blut beträgt mindestens 400 Zellen pro µl. d) Der Patient hat eine Atemwegsreversibilität von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 12 % nach Gabe von ß-Agonisten. e) Der Patient hat einen ACQ-Score von mindestens 1,5 bei Screening und zu Studienbeginn (vor der ersten Dosis der Studienmedikation). f) Der Patient nimmt Fluticason (inhalativ) mit einer Dosierung von mindestens 440 µg/Tag oder ein Äquivalent. Die chronische Anwendung von OCS war bis zu 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent erlaubt. Wenn der Patient auf einer Dosierung von Kortikosteroiden stabil eingestellt war, sollte er diese Dosierung während der gesamten Studienzeit beibehalten. Die Basis-Medikation des Asthmas (enthält, ist aber nicht begrenzt auf: inhalative oder orale Kortikosteroide bis zu 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, Leukotrien-Antagonisten, 5-Lipoxygenase- Inhibitoren oder Chromone) musste über die letzten 30 Tage vor Screening und zu Studienbeginn stabil gewesen sein und ohne Änderungen über die Studienzeit hinweg weitergeführt werden. g) Weibliche Patienten mussten entweder sterilisiert sein, 2 Jahre nach der Menopause oder einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening (Serum) und Studienbeginn (Urin) aufweisen. h) Weibliche, gebärfähige Patienten mussten während der Studiendauer und 30 Tage nach Studienende medizinisch anerkannten Methoden der Kontrazeption anwenden. Anerkannte Methoden waren: Barriere-Methoden der Kontrazeption mit Spermiziden, Abstinenz, intrauterine Methoden, steroidale Verhütung (oral, transdermal, Implantate, Injektionen). Die Sterilität des Partners wurde nicht als ausreichende Verhütungsmethode anerkannt. i) Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mussten ihre Zustimmung geben). j) Der Patient weist laut Prüfarzt, Anamnese, medizinischer Untersuchung, EKG (bei Screening), Serumanalyse, Hämatologie und Urinanalyse einen guten Allgemeinzustand auf (Ausnahme Asthma) k) Der Patient muss gewillt und in der Lage dazu sein, die Anforderungen zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und eine Nachuntersuchung wahrzunehmen. l) Patienten, die in der Screeningphase eine Exazerbation erlebten, konnten nicht randomisiert werden. Sie konnten das Screening einmal wiederholen. Ausschlusskriterien Ein Patient wurde von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: a) Der Patient hatte eine bedeutsame Begleiterkrankung, die mit dem Plan oder den Prozeduren der Studie interferiert oder die Sicherheit des Patienten in Frage stellt. b) Der Patient hat ein hypereosiniphiles Syndrom. c) Der Patient hat eine andere zugrundeliegende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Lungenerkrankung (z. B. COPD, Pulmonale Fibrose oder Lungenkrebs). Patienten mit pulmonalen Voraussetzungen mit asthmatischen Symptomen und Eosinophilie (z. B. Churg-Strauss Syndrom oder Allergische bronchopulmonale Aspergillose) wurden ausgeschlossen. d) Der Patient ist Raucher oder hat in den letzten 6 Monaten vor Screening geraucht. e) Der Patient nahm in den 6 Monaten vor Screening systemische Immunsuppressiva, immunmodulierende oder andere Biologika ein (enthält, ist aber nicht begrenzt auf: anti-IgE monoklonale Antikörper), Methotrexat, Ciclosporin, Interferon-α, Anti-TNF monoklonale Antikörper) f) Der Patient hatte eine Vorbehandlung mit anti-hIL-5 monoklonalen Antikörpern (z. B. Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab) g) Der Patient weist andere erschwerende medizinische Faktoren auf, die nicht ausreichend kontrolliert sind (z. B. Rhinitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, unkontrollierten Diabetes). h) Der Patient hat in den letzten 30 Tagen vor Screening an einer anderen Studie mit Medikamenten oder Hilfsmitteln teilgenommen. i) Der Patient hat in den letzten 6 Monaten vor Screening an einer Studie mit biologischen Präparaten teilgenommen. j) Weibliche Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie schwanger waren oder stillten oder keine adäquate Kontrazeption einsetzten (anerkannte Kontrazeptionen siehe Einschlusskriterien). k) Der Patient hat wiederkehrende Infekte oder eine Erkrankung, die die Bewertung des aktiven Asthmas ausschließt. l) Der Patient hat eine bestehende Immunschwäche (HIV oder erworbenes Immundefizienzsyndrom oder erbliche Immunschwäche) m) Bei dem Patienten liegt gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Alkohol- oder Drogenmissbrauch vor oder es besteht der Verdacht darauf. n) Der Patient hatte innerhalb der 6 Monate vor Screening eine parasitäre Infektion. o) Der Patient hatte in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen. p) Der Patient hat eine Anamnese mit allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation. q) Der Patient hatte eine Infektion, die folgendes erforderte: - Hospitalisierung für mindestens 24 Stunden innerhalb der 4 Wochen vor der Screeningperiode oder währenddessen. - Intravenöse oder orale Behandlung mit Antibiotika innerhalb der 4 Wochen vor der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screeningperiode oder währenddessen. r) Der Patient war in den 6 Monaten vor der Screeningperiode oder währenddessen mit durch Wasser übertragbaren Parasiten in Kontakt gekommen oder hatte eine Krankengeschichte mit Durchfällen ungeklärter Ursache innerhalb von 3 Monaten vor Screening oder während des Screenings. s) Der Patient benötigte eine Behandlung aufgrund einer Exazerbation des Asthmas in den letzten 4 Wochen vor oder während der Screeningphase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 102 Zentren in 17 Ländern durchgeführt. Länder: Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Israel, Kolumbien, Malaysia, Neuseeland, Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Südafrika, Thailand, Tschechien, Ungarn, USA Die Studie wurde finanziert von: Teva Global Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA Untersuchungsleiter: Mario Castro, MD, MPH Washington University in St Louis 660 S Euclid Ave Campus Box 8052 St Louis, MO 63110 USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Intervention wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Es wurde eine Interaktive Response Technologie (IRT) genutzt. Die Patienten bekamen entweder 3,0 mg/kg Körpergewicht Reslizumab oder Placebo als Infusion alle 4 Wochen (± 7 Tage) in Relation zu Studienbeginn, insgesamt 13 Dosen. Das verwendete Volumen für die Studienmedikation richtete sich nach dem Körpergewicht des Patienten, wurde mit steriler isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und mittels eines Filters mit geringer Proteinbindung der Porengröße 0,2 bis 1 µm über 15–30 min verabreicht. Das Körpergewicht der Patienten wurde zu mehreren Zeitpunkten (Studienbeginn, Woche 16, 32, 48, 52 und bei dem letzten Studienbesuch) bestimmt. Bei einer Änderung des Gewichts um 10 % oder mehr vom Wert zu Studienbeginn wurde die Dosis adjustiert. Reslizumab stand als sterile Lösung mit 10 ml (100 mg)/Fläschchen zur Infusion in einer Formulierung von 10 mg/ml in 20 mM Natriumacetat, 7 % Saccharose, Puffer pH 5,5, zur Verfügung. Placebo stand ebenfalls als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10 ml/Fläschchen zur Verfügung und enthielt 20 mM Natriumacetat, 7 % Saccharose, Puffer pH 5,5. Die für die Patienten verwendeten LOT Nummern der Studienmedikation wurden mittels IRT gespeichert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Bewertung der Wirksamkeit von Reslizumab anhand der Reduktion der Häufigkeit von CAEs über 12 Monate mit einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht Reslizumab i. v. alle 4 Wochen oder Placebo. Sekundäre Endpunkte: • Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung der FEV_1 über 16 Wochen • Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung des ACQ-Scores über 16 Wochen • Zeit bis zur ersten CAE • Gesamtveränderung des ASUI-Scores über 16 Wochen • Gesamtveränderung des SABA- Verbrauchs von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung der Eosinophilenzahl im Blut über 16 und 52 Wochen Weitere Endpunkte: • Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch • Veränderung der Lungenfunktion über die Parameter % predicted FEV_1, FVC und $FEF_{25\,\%\,-\,75\,\%}$ von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch • Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch • Veränderung des ACQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch • Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 16, 32 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch • Veränderung beim Bedarf an SABA von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch • Veränderung in der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch Pharmakokinetische Zielkriterien: • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Reslizumab durch die Analyse von Serumkonzentra-tionen zu Studienbeginn und in Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentrationen von Reslizumab und Messungen zu Wirksamkeit und Sicherheit Messung der Sicherheit und Verträglichkeit während der Studie oder bei Therapieabbruch: • Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs) • Bestimmung von Laborparametern • Bestimmung von Vitalzeichen • EKG-Befunde in Woche 24, 36 und 52 oder bei einem Therapieabbruch • Befunde von körperlichen Untersuchungen bei jedem Studienbesuch • Anwendung von Begleitmedikation Zielkriterien zur Immunogenität: • Immunogenität wurde über die Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern in Woche 16, 32, 48 und 52 oder bei einem Therapieabbruch getestet Explorative Zielkriterien: • Bestimmung von Eosinophilen im Sputum und Charakterisierung spezieller Asthma-Marker in Sputum-Überständen • Bestimmung der PEFR • Beobachtung des Auftretens von Nasenpolypen bei einer Gruppe von Patienten, die mindestens 18 Jahre alt sind • Charakterisierung von Fibulin-1 und anderen Biomarkern im Blut, die mit Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge assoziiert sind • Untersuchung von Unterschieden in Wirksamkeitspara-metern in Subgruppen von Patienten, definiert nach pharmakogeneti-schen Asthma-Markern • Bestimmung von IgE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit innerhalb von 12 Monaten der Behandlung enthielt (FEV_1 als primärer Endpunkt wurde gestrichen). - Änderung der CAE-Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV_1 oder PEFR) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht *per se* ein ausreichendes Kriterium. - Sekundäre Zielkriterien wurden angepasst und die Anwendung von OCS als Zielkriterium gestrichen, da dieser innerhalb des primären Zielkriteriums erfasst wird. - Als explorativer Endpunkt wird hinzugefügt: Analyse von Eosinophilen und Asthma-Biomarkern in Sputum-Überständen.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ein Likelihood-basierter Chi-Quadrat-Test wurde für die Fallzahlbestimmung herangezogen. Die Fallzahl wurde in einem 5. Amendment (April 2013) von 800 auf 480 Patienten unter Verwendung einer Exazerbationsrate von 1,2 aus aktuellen, globalen Daten angepasst. Daraus ergibt sich eine Gruppengröße von 240 Personen pro Gruppe. Die Anzahl von 480 Männern und Frauen zwischen 12 und 75 Jahren ermöglicht es mit einer 90 % igen Power bei einem Signifikanzniveau von 0,05 eine 33 % ige Reduktion in der CAE Rate durch Reslizumab zu detektieren. Diese Annahme der Power basierte auf Computersimulationen mit Daten aus negativen Binomialverteilungen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt. Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Screening-Kriterien für Asthma und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden in die beiden Behandlungsgruppen Reslizumab und Placebo in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Als Faktoren zur Stratifizierung wurde die Anwendung von OCS zu Studienbeginn (ja/nein) sowie Region (US/andere) verwendet. Die Stratifizierung wurde durch einen qualifizierten Dienstleister (Pharmaceutical Product Development LLC) durchgeführt, der IRT mit computer-gestützter, zentraler Randomisierung nutzte.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Erhalt der Patienten-ID-Nummer sowie Informationen über die Anwendung von OCS und die Region wurde mittels IRT dem Patienten der nächste verfügbare Randomisierungscode zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungscode wurde von North America Clinical Supply Chain (CSC) generiert. Ein Statistiker, der für diese Studie nicht weiter zuständig war, überwachte die Zuteilung der Codes.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /Patienten und /oder b) diejenigen, die die Intervention /Behandlung durchführten, und /oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	a) + b) Patienten und Behandler blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung zu erhalten, bekam jeder Patient ein spezifisch an sein Körpergewicht angepasstes Volumen der Studienmedikation (Reslizumab oder Placebo) c) Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurde Reslizumab und Placebo gleichermaßen infundiert. Die Reslizumab- und Placeboinfusion unterschieden sich weder in e Farbe, Geruch oder Konsistenz und die Verblindung war demzufolge gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. Population der Randomisierten: Alle randomisierten Patienten (unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation erhalten hatte). Diese Population wurde für alle Analysen der Studienpopulation und der Wirksamkeitsanalysen verwendet, sofern nicht anders vermerkt. 2. Safety-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Population wurde für alle Sicherheitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. Anhand dieser Population wurde auch die Exposition gegenüber der Studienmedikation zusammengefasst. Diese Exposition wird durch die Dauer der Behandlung und Anzahl an Infusionen sowie die Anzahl der vollständigen Infusionen (mind. 75 % der geplanten Dosis wurden verabreicht) charakterisiert. 3. Full-Analysis-Set (FAS): Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Daten zu Lungenfunktion, Anwendung von SABA sowie ACQ-Score, AQLQ-Score und ASUI-Score wurden von der FAS ausgeschlossen, wenn den Untersuchungen die Einnahme von Medikamenten vorausging, die die Interpretation der Ergebnisse verzerrten. Diese zusätzlichen Medikamente umfassten langwirksame Beta-Agonisten, langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten sowie orale und systemische Kortikosteroide (innerhalb von 7 Tagen vor Untersuchung). Wenn Kortikosteroide schon zu Studienbeginn Bestandteil der Basis-Medikation waren, so wurde ein Anstieg der Dosis als zusätzliche Medikation gewertet und die Patienten von der FAS ausgeschlossen. 4. FEV_1-Analyse-Set: Alle FAS-Patienten mit einer vorhergesagten FEV_1 (% predicted FEV_1) $\leq$ 85 % zu Studienbeginn Alle Daten wurden mittels SAS bearbeitet und zusammengefasst. <u>Analyse des primären Zielkriteriums:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Häufigkeit der CAEs wurde mit einem generalisierten linearen Modell (GLM) für Daten aus der negativen Binomialverteilungen analysiert (Negativ Binomial [NB]-Regression). Das primäre NB-Modell enthielt die Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und US zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit (exklusive der Gesamtdauer von CAE Ereignissen) als Off-Set-Variable. Diese Off-Set-Variable adjustiert die CAE-Rate bezüglich der Gesamtdauer, die ein Patient der Studienmedikation gegenüber exponiert war, wenn er keine CAE hatte. Es wird das Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) bestimmt. Der Behandlungseffekt wurde mit dem wahrscheinlichkeitsbasierten Chi-Quadrat-Test mit 0,05 als Signifikanzlevel getestet. Zusätzlich wurde mittels der Population der Randomisierten die Häufigkeit der CAEs, die den Einsatz von oralen oder systemischen Kortikosteroiden (oral oder parenteral) für 3 oder mehr Tage erforderten, sowie solche, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führten, analysiert. Die Häufigkeit von CAEs, die die Behandlung von systemischen Kortikosteroiden erfordert, wurde anhand des Signifikanzniveaus von 0,05 interpretiert. <u>Sensitivitätsanalyse des primären Zielkriteriums:</u> Da alle Patienten ihre Basismedikation beibehielten, wurde eine niedrige Drop-Out-Rate von 5 % erwartet. Das primäre Analysemodell wurde nicht beeinflusst, wenn fehlende Daten zufällig auftraten. Um die Robustheit des primären NB-Modells zu testen, wurde das Verfahren der Multiplen Imputation für fehlende Daten angewendet. Mittels dieses Verfahrens wurden Werte für CAE und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, imputiert. Die Imputation erfolgte auf unterschiedliche Weise für Patienten, die als Missing at Random (MAR) oder Missing Not at Random (MNAR) betrachtet wurden. Die primäre Analyse wurde ebenfalls mittels einer Off-Set-Variablen (exklusive der Gesamtdauer von CAE in der Nachbeobachtungsphase) wiederholt. <u>Analyse der sekundären und anderer Wirksamkeitszielkriterien:</u> Für die Analyse von Lungenfunktionstests, Anzahl von Eosinophilen im Blut, Anwendung von SABA, ACQ-, AQLQ-, sowie ASUI-Scores wurde ein Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) mit Behandlungsgruppe, Studienbesuch, Interaktion von Behandlung und Studienbesuch sowie Stratifikationsfaktoren als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte verwendete. Kovariaten für die Werte zu Studienbeginn wurden in das Modell inkludiert. Für Lungenfunktionstests wurden Größe und Geschlecht als Kovariaten verwendet. Alle sekundären und anderen Wirksamkeits-Zielkriterien wurden nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt zusammengefasst. Basierend auf dem MMRM wurde der Behandlungseffekt als Differenz der Mittelwerte in der Veränderung von Studienbeginn und dem zugehörigen 95 %-KI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und dem korrespondierenden p-Wert dargestellt. Analysen zur Veränderung von Studienbeginn bei Lungenfunktionstests wurden mittels ANCOVA (Analysis of Covariance) mit fixen Effekten für Behandlung, Anwendung von OCS zu Studienbeginn, Region, Geschlecht und Kovariaten für Größe und dem Wert zu Studienbeginn durchgeführt. Für die Auswertung von AQLQ-Score wurde dasselbe ANCOVA-Modell verwendet wie für die Lungenfunktionstests, jedoch ohne Einbeziehung von Geschlecht und Größe. Um den Anteil von Patienten zu bestimmen, die wenigstens eine Reduktion von 0,5 Punkten im ACQ-Score oder eine Verbesserung von 0,5 Punkten im AQLQ-Score von Studienbeginn erreichten, wurde ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde für den Vergleich der Verteilung der Zeit bis zu einer CAE verwendet. Die Hazard-Ratio und der p-Wert wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells bestimmt. <u>Multiple Vergleiche und Multiplizität:</u> Ein vordefiniertes, fixes Verfahren für eine multiple Sequenzanalyse wurde für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte unter Berücksichtigung des Fehlers erster Art (Type I error) von 0,05 verwendet. Falls der zweiseitige p-Wert des Vergleichs des primären Zielkriteriums weniger oder gleich 0,05 war, wurden alle weiteren Vergleiche an diesem Signifikanzniveau von 0,05 gemessen. <u>Analyse der explorativen Zielkriterien:</u> Anhand einer deskriptiven Statistik wurde der prozentuale Anteil an Eosinophilen im Sputum und an nasalen Polypen in Woche 52 beschrieben. Die Gesamtveränderung der durchschnittlichen wöchentlichen PEFR von Studienbeginn über 16 und 52 Wochen wurde anhand eines MMRM mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung bei Studieneinschluss, Region, Geschlecht, Studienbesuch, Interaktion von Behandlung und Studienbesuch, Kovariaten für Größe und den Werte zu Studienbeginn sowie Patienten als zufälliger Effekt für wiederholte Messungen analysiert. <u>Analyse der Sicherheits-Zielkriterien:</u> Die Analyse von klinischen Laborparametern, Vitalzeichen, körperlichen Untersuchungen, Begleitmedikation, EKG-Befunden und die Analyse von Blutproben zur Bestimmung des Reslizumab-Antikörperspiegels wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren planmäßig keine Subgruppenanalysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 489 Patienten (100 %) mit eosinophilem Asthma wurden auf die Behandlungsgruppen Reslizumab (245 Patienten) und Placebo (244 Patienten) randomisiert. b) 488 (> 99 %) Patienten erhielten wenigstens eine Dosis der Studienmedikation (Reslizumab 245 Patienten und Placebo 243 Patienten). Dies entspricht dem Full-Analysis-Set und wurde für die Sicherheitsauswertung herangezogen. c) Berücksichtigt wurde ITT-Population von 489 Patienten (Reslizumab 245 Patienten und Placebo 244 Patienten)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 489 randomisierten Patienten wurde ein Patient aus der Placebo-Gruppe wegen einer Protokollverletzung (positiver Schwangerschaftstest) ausgeschlossen, bevor eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. Somit erhielten 488 randomisierte Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Die Studie wurde von 433 Patienten beendet. Bei 11 Patienten (4 %) der Reslizumab-Gruppe und 14 Patienten (6 %) der Placebo-Gruppe war der Grund für den Studienabbruch das Zurückziehen der Einwilligung. Aufgrund von UEs schieden 4 Patienten (2 %) der Reslizumab-Gruppe und 8 Patienten (3 %) der Placebo-Gruppe aus der Studie aus. Weitere Gründe für das Ausscheiden waren Protokollverletzungen (Reslizumab: 3 Patienten (1 %) und Placebo: 2 Patienten (< 1%)), Lost to Follow-Up (Reslizumab: 2 Patient (< 1 %) und Placebo: 3 Patienten (1 %)), Fehlende Compliance bei Studienmaßnahmen oder Vorgehen in Studie (Reslizumab 1 Patient (< 1 %) und Placebo 0 Patienten), andere Gründe (Reslizumab: 5 Patienten (2 %) und Placebo: 2 Patienten (< 1 %))
14	Aufnahme /Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Patienten und der Nachbeobachtung	12.04.2011 (Einschluss des ersten Patienten) – 03.03.2014 (Der letzter Patient beendet die Studie.) 24.03.2015 Genehmigung des Reports (Report Approval)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 52 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

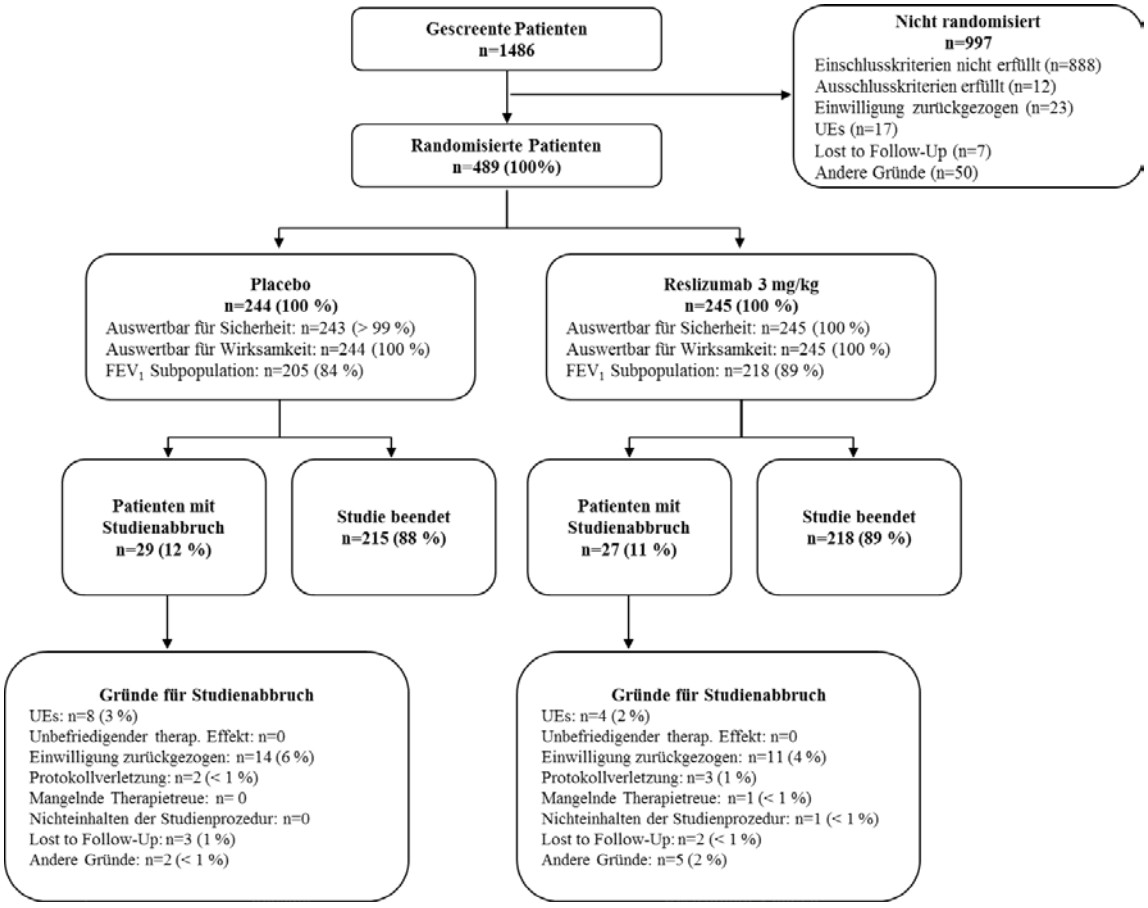
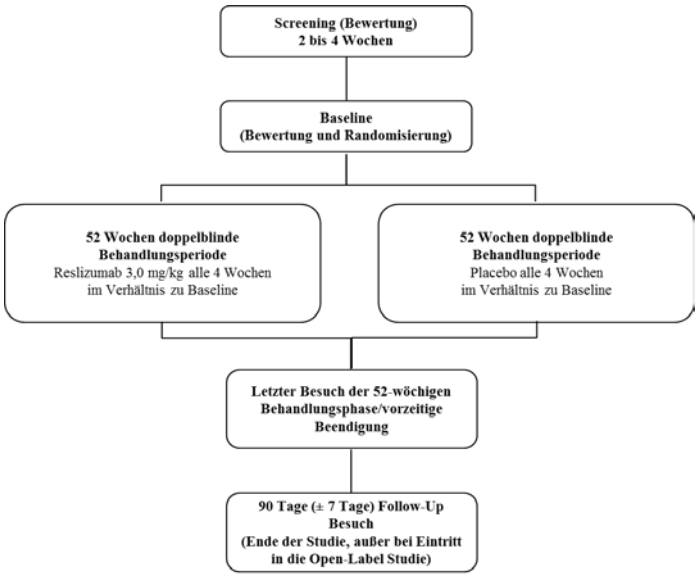

Gescreente Patienten
n=1486
Nicht randomisiert
n=997
Einschlusskriterien nicht erfüllt (n=888)
Ausschlusskriterien erfüllt (n=12)
Einwilligung zurückgezogen (n=23)
UEs (n=17)
Lost to Follow-Up (n=7)
Andere Gründe (n=50)
Randomisierte Patienten
n=489 (100%)
Placebo
n=244 (100 %)
Auswertbar für Sicherheit: n=243 (> 99 %)
Auswertbar für Wirksamkeit: n=244 (100 %)
FEV1 Subpopulation: n=205 (84 %)
Reslizumab 3 mg/kg
n=245 (100 %)
Auswertbar für Sicherheit: n=245 (100 %)
Auswertbar für Wirksamkeit: n=245 (100 %)
FEV1 Subpopulation: n=218 (89 %)
Patienten mit Studienabbruch
n=29 (12 %)
Studie beendet
n=215 (88 %)
Patienten mit Studienabbruch
n=27 (11 %)
Studie beendet
n=218 (89 %)
Gründe für Studienabbruch
UEs: n=8 (3 %)
Unbefriedigender therap. Effekt: n=0
Einwilligung zurückgezogen: n=14 (6 %)
Protokollverletzung: n=2 (< 1 %)
Mangelnde Therapietreue: n= 0
Nichteinhalten der Studienprozedur: n=0
Lost to Follow-Up: n=3 (1 %)
Andere Gründe: n=2 (< 1 %)
Gründe für Studienabbruch
UEs: n=4 (2 %)
Unbefriedigender therap. Effekt: n=0
Einwilligung zurückgezogen: n=11 (4 %)
Protokollverletzung: n=3 (1 %)
Mangelnde Therapietreue: n=1 (< 1 %)
Nichteinhalten der Studienprozedur: n=1 (< 1 %)
Lost to Follow-Up: n=2 (< 1 %)
Andere Gründe: n=5 (2 %)

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3083

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab bei Jugendlichen und Erwachsenen (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit inhalativen Kortikosteroiden kontrolliert sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase 3-Studie mit fixer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht, alle 4 Wochen. Die Studie bestand aus einer 2 – 4-wöchigen Screeningphase und einer anschließenden 52-Wochen-Behandlungsphase. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten entweder an einer Open-Label-Langzeitstudie teilnehmen oder sie wurden 90 (± 7) Tage nach dem letzten Studienbesuch zu einer Nachuntersuchung eingeladen.  Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden parallelen Gruppen Reslizumab 3,0 mg/kg Körpergewicht oder Placebo randomisiert. Alle 4 Wochen erhielten die Patienten im Studienzentrum ihre Medikation (Reslizumab oder Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 6 Amendments zum Studienprotokoll. Amendment 1 (14. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten: - Es gab Änderungen im medizinischen Team des Sponsors. - Erklärender Text zur Definition von Notfallbehandlung von Asthma wurde hinzugefügt. - Einschlusskriterium (f) wurde dahingehend geändert,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dass die Asthmatherapie zu Studienbeginn für mindestens 30 Tage vor Screening stabil gewesen sein und ohne Dosisanpassung in der Studie weitergeführt werden musste. - Ausschlusskriterium (c) wurde dahingehend geändert, dass Patienten mit pulmonalen Erkrankungen, die Asthmasymptome und Bluteosinophilie umfassen (z. B. Churg-Strauss-Syndrom oder Allergische bronchopulmonale Aspergillose) ausgeschlossen werden. - Ausschlusskriterium (n) wurde hinzugefügt, um Patienten mit vorliegenden parasitären Infektionen oder entsprechendem Verdacht ausschließen zu können. - Ausschlusskriterium (o) wurde hinzugefügt, um Patienten, die Lebendimpfstoffe innerhalb der letzten 12 Wochen vor Screening erhalten hatten, ausschließen zu können. - Ein unabhängiges Data und Safety Monitoring Board (DSMB) wurde etabliert. - Eine Nachuntersuchung von 90 Tagen nach dem letzten Studienbesuch wurde hinzugefügt, um von Patienten, die nicht in eine Open-Label-Extensionsstudie wechselten, unerwünschte Ereignisse und die Anzahl der Eosinophilen im Blut erfassen zu können. Amendment 2 (19. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten: - Es wurde beschlossen, im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), eines unerwünschten Ereignisses (UE), welches zum Studienabbruch führte, oder bei Exazerbation der Asthmasymptome Blutproben zu entnehmen. Anhand der Proben wurden bei Eintreten eines der zuvor genannten Ereignisse folgende Untersuchungen durchgeführt: Bestimmung der Pharmakokinetik, Bestimmung der Eosinophilen, Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern. - Einschlusskriterium (h) und Ausschlusskriterium (j) wurden dahingehend geändert, dass geeignete kontrazeptive Methoden während der Studie bestimmt werden sollen. - Ausschlusskriterium (e) wurde geändert, um andere unzulässige Biologika (z. B. Interferon-α und Anti-TNF) mit aufzunehmen. - Ausschlusskriterium (f) wurde geändert, um speziell Patienten ausschließen zu können, die zuvor Anti-IL-5-Antikörper erhalten hatten. - Ausschlusskriterium (i) wurde geändert, um Patienten ausschließen zu können, die innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening an einer Studie über biologische Präparate teilgenommen haben. - Patienten durften (Omalizumab/Xolair) innerhalb der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten 6 Monate vor Studienbeginn keine Anti-IgE-Antikörper bekommen haben. Amendment 3 (11. August 2011) nach Randomisierung von 10 Patienten: - Es gab Änderungen im Team des Sponsors. - Die Definition von CAE (klinische Asthmaexazerbation) wurde geändert: Das Kriterium „Abfall der PEFR (peak expiratory flow rate)“ umfasst ebenfalls die assoziierte Symptomatik und eine „Steigerung der Dosierung von Kortikosteroiden oder zusätzliche Kortikosteroide. Es wurde daraufhin auch die Diagnostik der CAE verändert, um der neuen Definition zu entsprechen. - Die Erhebung der CAE wurde ausschließlich auf den Studienzeitraum begrenzt. - Einschlusskriterium (b) erforderte die Anwendung von Kortikosteroiden für die Behandlung einer CAE innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn. Es wurde um intramuskuläre Kortikosteroide ergänzt. - Ausschlusskriterium (p) wurde hinzugefügt: Der Patient hat eine Anamnese von allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation. - Der Ausschluss von Patienten, die mehr als 10 mg/Tag an systemischen Kortikosteroiden verwenden, wurde zurückgezogen und der Einschluss von Patienten mit stabiler Dosis von bis zu 10 mg/Tag Prednison oder einem Äquivalent war möglich. Amendment 4 (16. August 2012) nach Randomisierung von 442 Patienten: - Änderungen der Angaben des Sponsors, des medizinischen Teams, der Pharmakovigilanz (PV)-Vertreter und der Kontaktinformationen - Die Untersuchungen zum Zeitpunkt des ersten CAE wurden gestrichen, basierend auf dem Austausch mit der US Food and Drug Administration. - Sprachliche Anpassung bezüglich short-acting beta-agonists (SABA) vor der Lungenfunktionstestung - Zusätzliche Untersuchungen zum Screening-Zeitpunkt wurden hinzugefügt: 12-Kanal-EKG, körperliche Untersuchung, Urinanalyse, Bestimmung von Vitalzeichen, ß-HCG-Serum-Schwangerschaftstest für alle gebärfähigen Frauen. - Unabhängige DSMB-Informationen wurden hinzugefügt - Die co-primären Endpunkte der Studie wurden dahingehend geändert, dass die Studie für positiv befunden wird, wenn beide Messungen statistische Signifikanz erreichen. - Änderung, um sicherzustellen, dass die Verblindung während der pharmakokinetischen Auswertung erhalten bleibt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Fallzahl wurde erhöht und entsprechend das Enddatum der Studie, die Studiendauer und Anzahl der Zentren angepasst. - 2 ACQ (Asthma Control Questionnaire)-Scores waren vor Randomisierung notwendig, beide mussten 1,5 oder größer sein. - Patienten, die kürzlich Infektionen hatten, die einen Krankenhausaufenthalt oder die Einnahme von Antibiotika erforderten, wurden von der Randomisierung ausgeschlossen. - Patienten, die in den 6 Monaten vor oder während des Screenings mit durch Wasser übertragbaren Parasiten in Kontakt gekommen waren oder eine Krankengeschichte mit Durchfällen ungeklärter Ursache hatten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. - Patienten, die 4 Wochen vor oder während des Screenings eine Behandlung von CAEs benötigten, wurden ausgeschlossen. - Benralizumab wurde als Vortherapie ausgeschlossen. - Der Einsatz eines Entscheidungs-Komitees für CAE wurde hinzugefügt. - Ein Zeitfenster von 48 Stunden für die Beurteilung von Patienten mit CAE wurde hinzugefügt. Amendment 5 (19. April 2013) nach Randomisierung aller 489 Patienten: - Änderung der Vertreter des Sponsors, des medizinischen Teams, des Pharmakovigilanz-Vertreters und der Kontaktinformationen im Falle meldepflichtiger SUE. - Informationen zur Pharmakokinetik und Immunogenität wurden aktualisiert. - Die Fallzahl wurde von 800 auf 480 Patienten unter Verwendung einer Exazerbationsrate von 1,2 aus aktuelleren globalen Daten angepasst. - Zusätzliche EKG-Untersuchungen wurden in die Studie aufgenommen. - Die Bestimmung der Pharmakokinetik wurde von einem explorativen zu einem sekundären Endpunkt heraufgestuft. - Bestimmung des Biomarkers Fibulin-1 im Blut wurde spezifiziert - Klärung von Probenentnahme- und Bewertungszeitpunkten - Klärung explorativer und sekundärer Zielkriterien Amendment 6 (23. Januar 2014) nach Randomisierung aller 489 Patienten: - Änderung der Vertreter des Sponsors und des medizinischen Teams - Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der 12-monatigen Behandlung enthielt; FEV_1 als primärer Endpunkt wurde gestrichen. - Änderung der CAE-Definition gemäß einer aktuelleren, stringenteren Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV_1 oder PEFR) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht *per se* ein ausreichendes Kriterium. - Sekundäre Zielkriterien wurden angepasst und die Anwendung oraler Kortikosteroide (Oral corticosteroids, OCS) als sekundäres Zielkriterium gestrichen, da diese innerhalb des primären Zielkriteriums erfasst wird. - Als explorativer Endpunkt wird hinzugefügt: Analyse von Eosinophilen im Sputum und Asthma-Biomarkern in Sputum-Überständen. - Die Filtergröße für die Verabreichung der Studienmedikation wurde auf 0,20 µm festgelegt. - Wenn Patienten zur Probennahme für die Pharmakokinetik kamen, wurde auch eine Probe zur Bestimmung des Levels an Eosinophilen genommen. - Statistische Analysen wurden den veränderten Zielkriterien angepasst. Änderungen im Statistical Analysis Plan (SAP): - Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basiert auf der Population aller randomisierten Patienten und nicht auf dem Full-Analysis-Set (in Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip). - Die Veränderung von Studienbeginn bis Woche 16 beim FEV_1 wurde als sekundäre Variable hinzugefügt. - Die geplante Analyse der Anti-Reslizumab-Antikörper wurde anhand eines positiven oder negativen Ergebnisses beurteilt. Grenzwertige (Borderline) Ergebnisse wurden von dem verwendeten Test nicht erfasst.
4	Probanden /Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden /Patienten	Einschlusskriterien Ein Patient wurde in die Studie eingeschlossen, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren: a) Der Patient ist männlich oder weiblich, zwischen 12 und 75 Jahren alt und hat diagnostiziertes Asthma. b) Der Patient hatte in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Asthmaexazerbation, bei der die Gabe oraler, intramuskulärer oder intravenöser Kortikosteroide über mindestens 3 Tage notwendig war. c) Die Zahl der Eosinophilen im Blut beträgt mindestens 400 Zellen pro µl. d) Der Patient hat eine Atemwegsreversibilität von mindestens 12 %nach Gabe von ß-Agonisten. e) Der Patient hat einen ACQ-Score von mindestens 1,5 bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening und zu Studienbeginn (vor der ersten Dosis der Studienmedikation). f) Der Patient nimmt Fluticason (inhalativ) mit einer Dosierung von mindestens 440 µg/Tag oder ein Äquivalent. Die chronische Anwendung von OCS war bis zu 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent erlaubt. Wenn der Patient auf einer Dosierung von Kortikosteroiden stabil eingestellt war, sollte er diese Dosierung während der gesamten Studienzeit beibehalten. Die Basis-Medikation des Asthmas (enthält, ist aber nicht begrenzt auf: inhalative oder orale Kortikosteroide bis zu 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, Leukotrien-Antagonisten, 5-Lipoxygenase- Inhibitoren oder Chromone) musste über die letzten 30 Tage vor Screening und Studienbeginn stabil gewesen sein und ohne Änderungen über die Studienzeit hinweg weitergeführt werden. g) Weibliche Patienten mussten entweder sterilisiert sein, 2 Jahre nach der Menopause oder einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening (Serum) und Studienbeginn (Urin) aufweisen. h) Weibliche, gebärfähige Patienten mussten während der Studiendauer und 30 Tage nach Studienende medizinisch anerkannten Methoden der Kontrazeption anwenden. Anerkannte Methoden waren: Barriere-Methoden der Kontrazeption mit Spermiziden, Abstinenz, intrauterine Methoden, steroidale Verhütung (oral, transdermal, Implantate, Injektionen). Die Sterilität des Partners wurde nicht als ausreichende Verhütungsmethode anerkannt. i) Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mussten ihre Zustimmung geben). j) Der Patient weist laut Prüfarzt, Anamnese, medizinischer Untersuchung, EKG (bei Screening), Serumanalyse, Hämatologie und Urinanalyse einen guten Allgemeinzustand auf (Ausnahme Asthma) k) Der Patient muss gewillt und in der Lage dazu sein, die Anforderungen zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und eine Nachuntersuchung wahrzunehmen. l) Patienten, die in der Screeningphase eine Exazerbation erlebten, konnten nicht randomisiert werden. Sie konnten das Screening einmal wiederholen. Ausschlusskriterien Ein Patient wurde von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: a) Der Patient hatte eine bedeutsame Begleiterkrankung, die mit dem Plan oder den Prozeduren der Studie interferiert oder die Sicherheit des Patienten in Frage stellt. b) Der Patient hat ein hypereosiniphiles Syndrom. c) Der Patient hat eine andere zugrundeliegende Lungenerkrankung (z. B. COPD, Pulmonale Fibrose oder Lungenkrebs). Patienten mit pulmonalen Voraussetzungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit asthmatischen Symptomen und Eosinophilie (z. B. Churg-Strauss Syndrom oder Allergische bronchopulmonale Aspergillose) wurden ausgeschlossen. d) Der Patient ist Raucher oder hat in den letzten 6 Monaten vor Screening geraucht. e) Der Patient nahm in den 6 Monaten vor Screening systemische Immunsuppressiva, immunmodulierende oder andere Biologika ein (enthält, ist aber nicht begrenzt auf: anti-IgE monoklonale Antikörper), Methotrexat, Ciclosporin, Interferon-α, Anti-TNF monoklonale Antikörper) f) Der Patient hatte eine Vorbehandlung mit anti-hIL-5 monoklonalen Antikörpern (z. B. Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab) g) Der Patient weist andere erschwerende medizinische Faktoren auf, die nicht ausreichend kontrolliert sind (z. B. Rhinitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, unkontrollierten Diabetes). h) Der Patient hat in den letzten 30 Tagen vor Screening an einer anderen Studie mit Medikamenten oder Hilfsmitteln teilgenommen. i) Der Patient hat in den letzten 6 Monaten vor Screening an einer Studie mit biologischen Präparaten teilgenommen. j) Weibliche Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie schwanger waren oder stillten oder keine adäquate Kontrazeption einsetzten (anerkannte Kontrazeptionen siehe Einschlusskriterien). k) Der Patient hat wiederkehrende Infekte oder eine Erkrankung, die die Bewertung des aktiven Asthmas ausschließt. l) Der Patient hat eine bestehende Immunschwäche (HIV oder erworbenes Immundefizienzsyndrom oder erbliche Immunschwäche) m) Bei dem Patienten liegt gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Alkohol- oder Drogenmissbrauch vor oder es besteht der Verdacht darauf. n) Der Patient hatte innerhalb der 6 Monate vor Screening eine parasitäre Infektion. o) Der Patient hatte in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen. p) Der Patient hat eine Anamnese mit allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation. q) Der Patient hatte eine Infektion, die folgendes erforderte: - Hospitalisierung für mindestens 24 Stunden innerhalb der 4 Wochen vor der Screeningperiode oder währenddessen. - Intravenöse oder orale Behandlung mit Antibiotika innerhalb der 4 Wochen vor der Screeningperiode oder währenddessen. r) Der Patient war in den 6 Monaten vor der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Screeningperiode oder währenddessen mit durch Wasser übertragbaren Parasiten in Kontakt gekommen oder hatte eine Krankengeschichte mit Durchfällen ungeklärter Ursache innerhalb von 3 Monaten vor Screening oder während des Screenings. s) Der Patient benötigte eine Behandlung aufgrund einer Exazerbation des Asthmas in den letzten 4 Wochen vor oder während der Screeningphase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 82 Zentren in 15 Ländern durchgeführt. Länder: Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Südkorea, Mexiko, Peru, Rumänien, Russland, Slowakei, Taiwan, Ukraine, USA Die Studie wurde finanziert von: Teva Global Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA Untersuchungsleiter: Stephanie Korn, MD Pulmonary Department, Mainz University Hospital Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz Germany
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Intervention wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Es wurde eine Interaktive Response Technologie (IRT) genutzt. Die Patienten bekamen entweder 3,0 mg/kg Körpergewicht Reslizumab oder Placebo als Infusion alle 4 Wochen (± 7 Tage) in Relation zu Studienbeginn, insgesamt 13 Dosen. Das verwendete Volumen für die Studienmedikation richtete sich nach dem Körpergewicht des Patienten, wurde mit steriler isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und mittels eines Filters mit geringer Proteinbindung der Porengröße 0,2 bis 1 µm über 15–30 min verabreicht. Das Körpergewicht der Patienten wurde zu mehreren Zeitpunkten (Studienbeginn, Woche 16, 32, 48, 52 und bei dem letzten Studienbesuch) bestimmt. Bei einer Änderung des Gewichts um 10 % oder mehr vom Wert zu Studienbeginn wurde die Dosis adjustiert. Reslizumab stand als sterile Lösung mit 10 ml (100 mg)/Fläschchen zur Infusion in einer Formulierung von 10 mg/ml in 20 mM Natriumacetat, 7 % Saccharose, Puffer pH 5,5, zur Verfügung. Placebo stand ebenfalls als 10 ml/Fläschchen zur Verfügung und enthielt 20 mM Natriumacetat, 7 % Saccharose, Puffer pH 5,5. Die für die Patienten verwendeten LOT Nummern der Studienmedikation wurden mittels IRT gespeichert.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Bewertung der Wirksamkeit von Reslizumab anhand der Reduktion der Häufigkeit von CAEs über 12 Monate mit einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht Reslizumab i. v. alle 4 Wochen oder Placebo. Sekundäre Endpunkte: - Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn zu Woche 16 - Gesamtveränderung der FEV_1 von Studienbeginn über 16 Wochen - Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 16 - Veränderung des ACQ-Scores von Studienbeginn zu Woche 16 - Gesamtveränderung des ACQ-Scores über 16 Wochen - Zeit bis zur ersten CAE - Gesamtveränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn über 16 Wochen. - Gesamtveränderung des SABA-Verbrauchs von Studienbeginn über 16 Wochen. - Gesamtveränderung der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn über 16 und 52 Wochen. Weitere Zielkriterien: - Veränderung der FEV_1 von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch - Veränderung der Lungenfunktion über die Parameter % predicted FEV_1, FVC und $FEF_{25\,\%-75\,\%}$ von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch - Veränderung des ASUI-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch - Veränderung des ACQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch - Veränderung des AQLQ-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 16, 32 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch - Veränderung beim Bedarf an SABA von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch - Veränderung in der Anzahl der Eosinophilen im Blut von Studienbeginn bis zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52 oder bis zu einem Therapieabbruch Pharmakokinetische Zielkriterien: - Charakterisierung der Pharmakokinetik von Reslizumab durch die Analyse von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Serumkonzentrationen zu Studienbeginn und in Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 - Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentra-tionen von Reslizumab und Messungen zu Wirksamkeit und Sicherheit Messung der Sicherheit und Verträglichkeit während der Studie oder bei Therapieabbruch: - Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs) - Bestimmung von Laborparametern - Bestimmung von Vitalzeichen - EKG-Befunde in Woche 24, 36 und 52 oder bei einem Therapieabbruch - Befunde von körperlichen Untersuchungen bei jedem Studienbesuch - Anwendung von Begleitmedikation Zielkriterien zur Immunogenität: - Immunogenität wurde über die Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern in Woche 16, 32, 48 und 52 oder bei einem Therapieabbruch getestet Explorative Zielkriterien: - Bestimmung von Eosinophilen im Sputum und Charakterisierung spezieller Asthma-Marker in Sputum-Überständen - Bestimmung der PEFR
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit innerhalb von 12 Monaten der Behandlung enthielt (FEV_1 als primärer Endpunkt wurde gestrichen). - Änderung der CAE-Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV_1 oder PEFR) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht *per se* ein ausreichendes Kriterium. - Sekundäre Zielkriterien wurden angepasst und die Anwendung von OCS als Zielkriterium gestrichen, da dieser innerhalb des primären Zielkriteriums erfasst wird. - Als explorativer Endpunkt wird hinzugefügt: Analyse von Eosinophilen und Asthma-Biomarkern in Sputum-Überständen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ein Likelihood-basierter Chi-Quadrat-Test wurde für die Fallzahlbestimmung herangezogen. Die Fallzahl wurde in einem 5. Amendment (April 2013) unter Verwendung einer Exazerbationsrate von 1,2 aus aktuellen, globalen Daten angepasst. Die Anzahl von 460 Männern und Frauen zwischen 12 und 75 Jahren ermöglicht es mit einer 90 % igen Power bei einem Signifikanzniveau von 0,05 eine 33 % ige Reduktion in der CAE Rate durch Reslizumab zu detektieren. Daraus ergibt sich eine Gruppengröße von 230 Personen pro Gruppe. Diese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Annahme der Power basierte auf Computersimulationen mit Daten aus negativen Binomialverteilungen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt. Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Screening-Kriterien für Asthma und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden in die beiden Behandlungsgruppen Reslizumab und Placebo in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Als Faktoren zur Stratifizierung wurde die Anwendung von OCS zu Studienbeginn (ja/nein) sowie Region (US/andere) verwendet. Die Stratifizierung wurde durch einen qualifizierten Dienstleister (Pharmaceutical Product Development LLC) durchgeführt, der IRT mit computer-gestützter, zentraler Randomisierung nutzte.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Erhalt der Patienten-ID-Nummer sowie Informationen über die Anwendung von OCS und die Region wurde mittels IRT dem Patienten der nächste verfügbare Randomisierungscode zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungscode wurde von North America Clinical Supply Chain (CSC) generiert. Ein Statistiker, der für diese Studie nicht weiter zuständig war, überwachte die Zuteilung der Codes.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /Patienten und /oder b) diejenigen, die die Intervention /Behandlung durchführten, und /oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) Patienten und Behandler blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung zu erhalten, bekam jeder Patient ein spezifisch an sein Körpergewicht angepasstes Volumen der Studienmedikation (Reslizumab oder Placebo) c) Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurde Reslizumab und Placebo gleichermaßen infundiert. Die Reslizumab- und

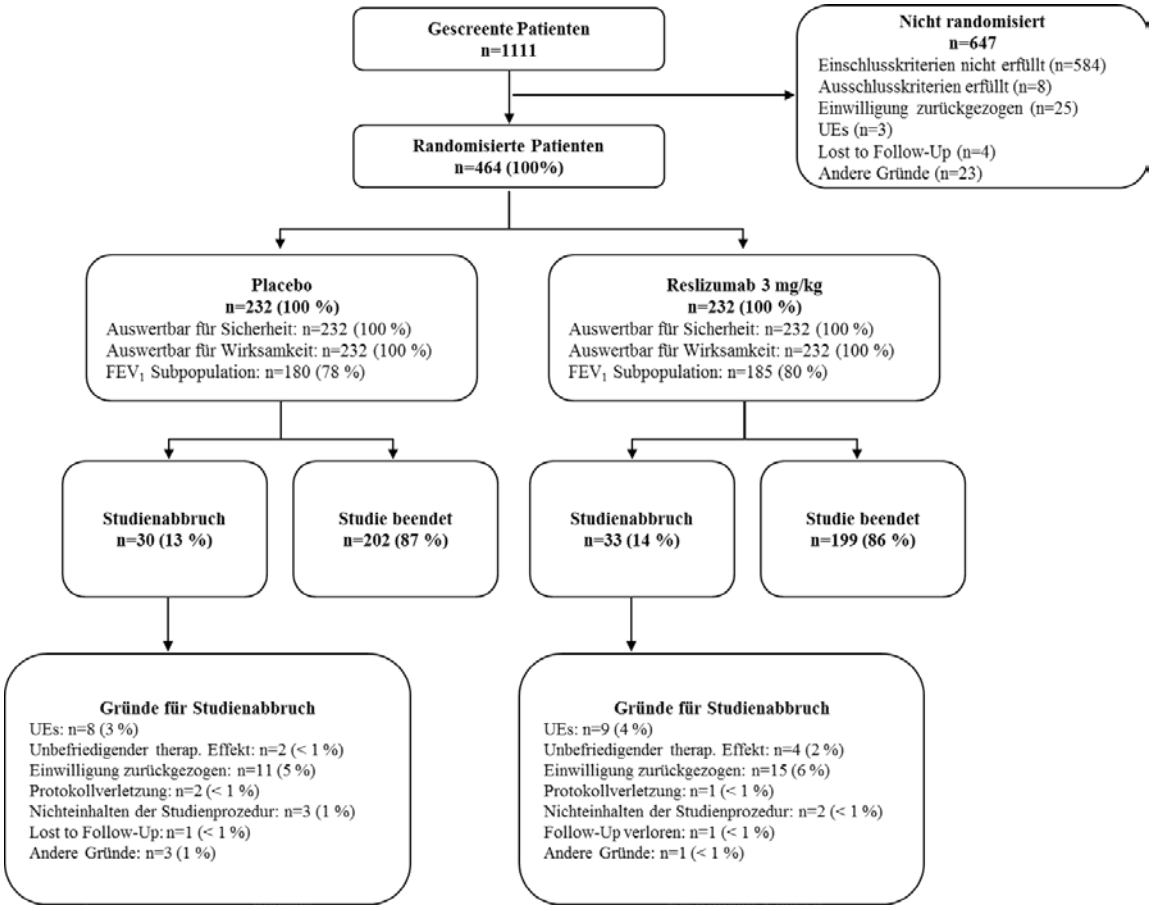
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placeboinfusion unterschieden sich weder in e Farbe, Geruch oder Konsistenz und die Verblindung war demzufolge gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. Population der Randomisierten: Alle randomisierten Patienten (unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation erhalten hatte). Diese Population wurde für alle Analysen der Studienpopulation und der Wirksamkeitsanalysen verwendet, sofern nicht anders vermerkt. 2. Safety-Population: Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Population wurde für alle Sicherheitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben. Anhand dieser Population wurde auch die Exposition gegenüber der Studienmedikation zusammengefasst. Diese Exposition wird durch die Dauer der Behandlung und Anzahl an Infusionen sowie die Anzahl der vollständigen Infusionen (mind. 75 % der geplanten Dosis wurden verabreicht) charakterisiert. 3. Full-Analysis-Set (FAS): Alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Daten zu Lungenfunktion, Anwendung von SABA sowie ACQ-, AQLQ- und ASUI-Score wurden von der FAS ausgeschlossen, wenn den Untersuchungen die Einnahme von Medikamenten vorausging, die die Interpretation der Ergebnisse verzerrten. Diese zusätzlichen Medikamente umfassten langwirksame Beta-Agonisten, langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten sowie orale und systemische Kortikosteroide (innerhalb von 7 Tagen vor Untersuchung). Wenn Kortikosteroide schon zu Studienbeginn Bestandteil der Basis-Medikation waren, so wurde ein Anstieg der Dosis als zusätzliche Medikation gewertet und die Patienten von der FAS ausgeschlossen. 4. FEV_1-Analyse-Set: Alle FAS-Patienten mit einer vorhergesagten FEV_1 (% predicted FEV_1) $\leq$ 85 % zu Studienbeginn Alle Daten wurden mittels SAS bearbeitet und zusammengefasst. <u>Analyse des primären Zielkriteriums:</u> Die Häufigkeit der CAEs wurde mit einem generalisierten linearen Modell (GLM) für Daten aus der negativen Binomialverteilungen analysiert (Negativ Binomial [NB]-Regression). Das primäre NB-Modell enthielt die Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und US zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit (exklusive der Gesamtdauer von CAE Ereignissen) als Off-Set-Variable. Diese Off-Set-Variable adjustiert die CAE-Rate bezüglich der Gesamtdauer, die ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient der Studienmedikation gegenüber exponiert war, wenn er keine CAE hatte. Es wird das Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) bestimmt. Der Behandlungseffekt wurde mit dem wahrscheinlichkeitsbasierten Chi-Quadrat-Test mit 0,05 als Signifikanzlevel getestet. Zusätzlich wurde mittels der Population der Randomisierten die Häufigkeit der CAEs, die den Einsatz von oralen oder systemischen Kortikosteroiden (oral oder parenteral) für 3 oder mehr Tage erforderten, sowie solche, die zu einer Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung führten, analysiert. Die Häufigkeit von CAEs, die die Behandlung von systemischen Kortikosteroiden erfordert, wurde anhand des Signifikanzniveaus von 0,05 interpretiert. <u>Sensitivitätsanalyse des primären Zielkriteriums:</u> Da alle Patienten ihre Basismedikation beibehielten, wurde eine niedrige Drop-Out-Rate von 5 % erwartet. Das primäre Analysemodell wurde nicht beeinflusst, wenn fehlende Daten zufällig auftraten. Um die Robustheit des primären NB-Modells zu testen, wurde das Verfahren der Multiplen Imputation für fehlende Daten angewendet. Mittels dieses Verfahrens wurden Werte für CAE und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, imputiert. Die Imputation erfolgte auf unterschiedliche Weise für Patienten, die als Missing at Random (MAR) oder Missing Not at Random (MNAR) betrachtet wurden. Die primäre Analyse wurde ebenfalls mittels einer Off-Set-Variablen (exklusive der Gesamtdauer von CAE in der Nachbeobachtungsphase) wiederholt. <u>Analyse der sekundären und anderer Wirksamkeitszielkriterien:</u> Für die Analyse von Lungenfunktionstests, Anzahl von Eosinophilen im Blut, Anwendung von SABA, ACQ-, AQLQ-, sowie ASUI-Scores wurde ein Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) mit Behandlungsgruppe, Studienbesuch, Interaktion von Behandlung und Studienbesuch sowie Stratifikationsfaktoren als fixe Effekte und Patienten als zufällige Effekte verwendete. Kovariaten für die Werte zu Studienbeginn wurden in das Modell inkludiert. Für Lungenfunktionstests wurden Größe und Geschlecht als Kovariaten verwendet. Alle sekundären und anderen Wirksamkeits-Zielkriterien wurden nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt zusammengefasst. Basierend auf dem MMRM wurde der Behandlungseffekt als Differenz der Mittelwerte in der Veränderung von Studienbeginn und dem zugehörigen 95 %-KI und dem korrespondierenden p-Wert dargestellt. Analysen zur Veränderung von Studienbeginn bei Lungenfunktionstests wurden mittels ANCOVA (Analysis of Covariance) mit fixen Effekten für Behandlung, Anwendung von OCS zu Studienbeginn, Region, Geschlecht und Kovariaten für Größe und dem Wert zu Studienbeginn durchgeführt. Für die Auswertung des AQLQ-Scores wurde dasselbe ANCOVA-Modell verwendet wie für die Lungenfunktionstests, jedoch ohne Einbeziehung von Geschlecht und Größe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Um den Anteil von Patienten zu bestimmen, die wenigstens eine Reduktion von 0,5 Punkten im ACQ-Score oder eine Verbesserung von 0,5 Punkten im AQLQ-Score von Studienbeginn erreichten, wurde ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde für den Vergleich der Verteilung der Zeit bis zu einer CAE verwendet. Die Hazard-Ratio und der p-Wert wurden mittels einer stratifizierten Cox-Regression bestimmt. <u>Multiple Vergleiche und Multiplizität:</u> Ein vordefiniertes, fixes Verfahren für eine multiple Sequenzanalyse wurde für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte unter Berücksichtigung des Fehlers erster Art (Type I error) von 0,05 verwendet. Falls der zweiseitige p-Wert des Vergleichs des primären Zielkriteriums weniger oder gleich 0,05 war, wurden alle weiteren Vergleiche an diesem Signifikanzniveau von 0,05 gemessen. <u>Analyse der explorativen Zielkriterien:</u> Anhand einer deskriptiven Statistik wurde der prozentuale Anteil an Eosinophilen im Sputum und an nasalen Polypen in Woche 52 beschrieben. Die Gesamtveränderung der durchschnittlichen wöchentlichen PEFR von Studienbeginn über 16 und 52 Wochen wurde anhand eines MMRM mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung bei Studieneinschluss, Region, Geschlecht, Studienbesuch, Interaktion von Behandlung und Studienbesuch, Kovariaten für Größe und den Werten zu Studienbeginn sowie Patienten als zufälliger Effekt für wiederholte Messungen analysiert. <u>Analyse der Sicherheits-Zielkriterien:</u> Die Analyse von klinischen Laborparametern, Vitalzeichen, körperlichen Untersuchungen, Begleitmedikation, EKG-Befunden und die Analyse von Blutproben zur Bestimmung des Reslizumab-Antikörperspiegels wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren planmäßig keine Subgruppenanalysen vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	a) 464 Patienten (100 %) mit eosinophilem Asthma wurden auf die Behandlungsgruppen Reslizumab (232 Patienten) und Placebo (232 Patienten) randomisiert. b) 464 (100 %) Patienten erhielten wenigstens eine Dosis der Studienmedikation (Reslizumab 232 Patienten und Placebo 232 Patienten). Dies entspricht dem Full-Analysis-Set und wurde für die Sicherheitsauswertung herangezogen. c) Berücksichtigt wurde ITT-Population von 464 Patienten (Reslizumab 232 Patienten und Placebo 232 Patienten)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die Studie wurde von 401 Patienten beendet. Bei 11 Patienten (5 %) der Reslizumab-Gruppe und 15 Patienten (6 %) der Placebo-Gruppe war der Grund für den Studienabbruch das Zurückziehen der Einwilligung. Aufgrund von UEs schieden 8 Patienten (3 %) der Reslizumab-Gruppe und 9 Patienten (4 %) der Placebo-Gruppe aus der Studie aus. Weitere Gründe für das Ausscheiden waren Protokollverletzungen (Reslizumab: 2 Patienten (< 1 %) und Placebo: 1 Patient (< 1%), Lost to Follow-Up (beide 1 Patient (< 1 %)), Fehlende Compliance bei Vorgehen in Studie (Reslizumab: 3 Patienten (1 %) und Placebo: 2 Patienten (< 1 %)), andere Gründe (Reslizumab: 3 Patienten (1 %) und Placebo: 1 Patient (< 1 %))
14	Aufnahme /Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Patienten und der Nachbeobachtung	22.03.2011 (Einschluss des ersten Patienten) – 03.04.2014 (Der letzter Patient beendet die Studie.) 24.03.2015 Genehmigung des Reports (Report Approval)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 52 Wochen
a: nach CONSORT 201		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen dieBögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C38072/3082

Studie: C38072/3082

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
TEVA, Clinical Study Report C38072/3082: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma	A
TEVA, Clinical Study Protocol With Amendment 6 A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma	B
Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287039 Aufgerufen am 11.04.2016	C
International Clinical Trials Registry Platform: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT01287039 Aufgerufen am 11.04.2016	D
Castro, Mario, et al. "Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials." The Lancet Respiratory Medicine 3.5 (2015): 355-366.	E
Juniper, E.F., O'Byrne, P.M. & Roberts, J.N. 2001. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue beta2-agonist use? Respir Med, 95, 319-23	F
Juniper, E.F., O'Byrne, P.M., Guyatt, G.H., Ferrie, P.J. & King, D.R. 1999. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J, 14, 902-7	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

trifft nicht zu

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

trifft nicht zu

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Behandler blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung zu erhalten, bekam jeder Patient ein spezifisch an sein Körpergewicht angepasstes Volumen der Studienmedikation (Reslizumab oder Placebo).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von Clinical Supply Chain (CSC) an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche Data und Safety Monitoring Board (DSMB)-Komitee begutachtet regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden parallelen Gruppen Reslizumab 3,0 mg/kg Körpergewicht oder Placebo randomisiert. Es wurde eine Interaktive Response Technologie (IRT) genutzt. Die Patienten bekamen entweder 3,0 mg/kg Körpergewicht Reslizumab oder Placebo als Infusion alle 4 Wochen (± 7 Tage), insgesamt 13 Dosen. Als Faktoren zur Stratifizierung wurde die Anwendung von OCS zu Studienbeginn (ja/nein) sowie Region (US/andere) verwendet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das

Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Anzahl an Patienten mit klinischen Asthmaexazerbationen (CAEs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit

Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Häufigkeit von klinischen Asthmaexazerbationen (CAEs)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit

Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten CAE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle

Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthma Symptom Utility Index (ASUI)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthma Control Questionnaire (ACQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das

Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Anzahl der Bluteosinophilen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten in der Safety-Population. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten in der Safety-Population. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3082 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten in der Safety-Population. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das

Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C38072/3083

Studie: C38072/3083

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
TEVA, Clinical Study Report C38072/3083: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma	A
TEVA, Clinical Study Protocol With Amendment 6: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma	B
Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients With Eosinophilic Asthma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285323 Aufgerufen am 12.04.2016	C
International Clinical Trials Registry Platform: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12 – 75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID = NCT01285323 Aufgerufen am 12.04.2016	D
Castro, Mario, et al. "Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials." The Lancet Respiratory Medicine 3.5 (2015): 355-366.	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

trifft nicht zu

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

trifft nicht zu

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Behandler blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung zu erhalten, bekam jeder Patient ein spezifisch an sein Körpergewicht angepasstes Volumen der Studienmedikation (Reslizumab oder Placebo).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse

wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden parallelen Gruppen Reslizumab 3,0 mg/kg Körpergewicht oder Placebo randomisiert. Es wurde eine Interaktive Response Technologie (IRT) genutzt. Die Patienten bekamen entweder 3,0 mg/kg Körpergewicht Reslizumab oder Placebo als Infusion alle 4 Wochen (± 7 Tage), insgesamt 13 Dosen. Als Faktoren zur Stratifizierung wurde die Anwendung von OCS zu Studienbeginn (ja/nein) sowie Region (US/andere) verwendet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das

Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Anzahl an Patienten mit klinische Asthmaexazerbationen (CAEs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Häufigkeit von CAEs (klinische Asthmaexazerbationen)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle

Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten CAE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthma Symptom Utility Index (ASUI)-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

I

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthma Control Questionnaire (ACQ)-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das

Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)-Score

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Anzahl der Eosinophilen im Blut

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten nach dem ITT-Prinzip. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten in der Safety-Population. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten in der Safety-Population. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Personal des Sponsors, welches in die Studie involviert war, war ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. Zur Analyse wurden die Behandlungscodes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC an den zuständigen Statistiker übergeben. Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie C38072/3083 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab für Jugendliche und Erwachsene (12 – 75 Jahre) mit eosinophilem Asthma, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden können, untersucht. Die präspezifizierte Auswertung umfasste alle Patienten in der Safety-Population. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: